



**АНОТАЦІЯ**

*Неволя М.В.* Клініко – психологічна характеристика дітей шкільного віку з органічними та соматоформними розладами дихальної системи. - 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, 2023.

Дослідження присвячене вивченню клініко-психологічної характеристики дітей з органічними та функціональними (соматоформними) захворюваннями дихальної системи у дітей, їх асоціацію з емоційними розладами, а також метаболічних та генетичних предикторів схильності до їх розвитку.

**Мета наукового дослідження:** удосконалити діагностику соматоформних розладів та запальних бронхо-альвеолярних захворювань у дітей шкільного віку шляхом дослідження психологічних, метаболічних та генетичних предикторів схильності до їх розвитку.

Для досягнення мети та вирішення поставлених завдань обстежено 161 дитину віком 6-17 років (17 років 11 місяців 28 днів), серед яких 42 (26 %) дитини з амбулаторною (позалікарняною) пневмонією, 45 (28 %) дітей – з бронхіальною астмою та 44 (27 %) дитини - з респіраторними соматоформними розладами. Контрольну групу склали 30 дітей, в яких при обстеженні не виявлено захворювань дихальної системи та емоційних порушень. Контрольна група репрезентативна з групами порівняння за віком і статтю.

Емоційний стан дітей, зокрема, особистісну і реактивну тривожність, оцінювали за допомогою методики Ч.Д.Спілберга - Ю.Л.Ханіна, депресивні розлади - за допомогою опитувальника дитячої депресії Марії Ковач. Для діагностики гіпервентиляційного синдрому, як основного соматоформного респіраторного розладу, використовували Наймігенський опитувальник. Для визначення якості життя хворих дітей з респіраторною патологією

використовувався педіатричний опитувальник задоволеності якістю життя - PQ-LES-Q.

Отримано нові дані щодо частоти і важкості розвитку афективних розладів у дітей різних вікових груп з пульмонологічною патологією, що дозволить в подальшому оптимізувати патогенетичну терапію даних станів.

Проведене дослідження виявило, що серед всіх обстежених дітей, помірну та виражену особистісну тривогу встановлено у 127 (96,9 %) дітей, реактивну (ситуативну) тривожність - у 115 (87,7 %) дітей. Особистісна тривожність з однаковою частотою зустрічалась у дітей з амбулаторними пневмоніями, бронхіальною астмою і соматоформними респіраторними розладами, в той час як реактивна тривожність достовірно частіше мала місце саме у дітей з соматоформними респіраторними розладами.

Проведено порівняльний аналіз частоти виникнення афективних станів у дітей з різною пульмонологічною патологією. Вперше показано, що найбільша кількість тяжкої особистісної тривожності спостерігалась у підгрупі дітей з соматоформними розладами - у 29 (65,9 %) осіб, та у підгрупі дітей з бронхіальною астмою - у 18 (40,0 %) осіб. Значно рідше виражена особистісна тривожність мала місце у дітей з амбулаторною пневмонією - у 9 (21,5%) дітей, що в 1,9 разів рідше, ніж у дітей з бронхіальною астмою, та у 3,1 рази рідше, ніж в підгрупі дітей з респіраторними соматоформними розладами. Така ж тенденція спостерігалась і при дослідженні реактивної тривожності.

Так, у дітей з респіраторними соматоформними розладами особистісна тривожність сягала  $47,3 \pm 8,3$ , що значимо перевищувало показники у дітей з бронхіальною астмою -  $43,9 \pm 7,8$  (95% ДІ: 0,01 – 6,8;  $p < 0,05$ ) та у дітей з пневмонією -  $38,4 \pm 9,3$  (95% ДІ: 5,1 – 12,7;  $p < 0,0001$ ). Кількість балів у дітей з бронхіальною астмою також значимо перевищувало рівень у дітей з пневмоніями (95% ДІ: 1,8 – 9,1;  $p < 0,003$ ).

Показано, що реактивна тривожність, неочікувано, найбільш вираженою була у дітей з бронхіальною астмою -  $39,1 \pm 8,7$ , що значимо перевищувала бальний показник у дітей хворих на пневмонії -  $34,1 \pm 5,8$  (95% ДІ: 1,8 – 8,2;

$p < 0,002$ ) і не значимо, але перевищувала показник у дітей з соматоформними респіраторними симптомами.

В залежності від віку, вперше отримано дані, що найбільш часто особистісну тривожність важкого ступеню виявляли у дітей віком 15-17 років (у 52,7 %), дещо рідше у дітей віком 10-14 років (у 40,5 %) і ще рідше у дітей 6-9 років (у 35,4 %). В той же час найбільш часто тяжку реактивну тривожність виявляли саме у дітей віком 10-14 років (у 29,9 %). Тобто, тяжка особистісна тривога найчастіше виявлялась у дітей старшого підліткового віку, в той час як тяжка реактивна тривога достовірно частіше зустрічалась у дітей молодшого підліткового віку (в 2,2 рази частіше), що може впливати на процес навчання та на міжособистісні відносини з вчителями, однокласниками та іншими дітьми.

Тяжкий ступінь, як особистісної так і реактивної тривоги, майже вдвічі частіше виявляли у дівчаток, порівняно з хлопчиками (57,6 % проти 32,1 % для особистісної тривоги і 24,8 % проти 12,6 % для реактивної тривоги, відповідно).

За даними Наймігенського опитувальника, гіпервентиляційний синдром, як класичний прояв соматоформного респіраторного розладу, виявлено у 25 (19,1 %) дітей, тобто, майже у кожній другій обстеженій дитини з пульмонологічною патологією, зокрема, як самостійний синдром, спостерігався у 17 (68 %) дітей, у 5 (20 %) дітей поєднувався з бронхіальною астмою та у 3 (12 %) дітей - з пневмонією. Найважчі прояви його мали місце саме у дітей з бронхіальною астмою -  $31,2 \pm 3,0$ , що значимо перевищувало кількість балів навіть у дітей з соматоформними розладами -  $24,1 \pm 1,8$  (95 % ДІ: 4,9 – 9,3;  $p < 0,0001$ ). Отже, у кожній п'ятій дитини з бронхіальною астмою має місце коморбідність з гіпервентиляційним синдромом.

Отримані дані педіатричного опитувальника задоволеності якістю життя (PQ-LES-Q) свідчать, що саме у дітей з респіраторними соматоформними розладами виявлено найменший бал -  $47,5 \pm 6,6$ , який значимо був нижчим ніж у дітей з бронхіальною астмою -  $57,5 \pm 13,9$  (95% ДІ: 5,4 – 14,6;  $p < 0,0001$ ) та у дітей хворих на пневмонію -  $56,9 \pm 8,4$  (95% ДІ: 6,2 – 12,6;  $p < 0,0001$ ).

У 69 (52,6 %) дітей з захворюваннями дихальної системи, за

опитувальником М.Ковач, виявлено легкого та середнього ступеню важкості депресивні розлади, зокрема, у дітей з соматоформними розладами депресію діагностували у 37 (53,6 %) осіб, тобто, у кожної другої дитини, рідше у дітей з бронхіальною астмою та пневмонією (17,4 % та у 29,0 %, відповідно). Найбільшу кількість дітей із соматизованими депресивними розладами виявлено у дітей віком 10-14 років (43,5 %), переважаючи у дівчаток та в підгрупі дітей з соматоформними розладами. Більш важкими були прояви депресії також у дітей з соматоформними респіраторними розладами, де бальний показник склав -  $59,8 \pm 10,6$ , у порівнянні з дітьми хворими на бронхіальну астму -  $48,8 \pm 10,8$  (95% ДІ: 6,5 - 15,5;  $p < 0,0001$ ) та у дітей з пневмоніями -  $52,2 \pm 9,9$  (95% ДІ: 3,2 - 12,0;  $p < 0,0009$ ), що свідчить про більшу схильність дітей раннього підліткового віку та осіб жіночої статі до розвитку депресивних розладів.

Виявлено достовірний зворотній і помірний кореляційний зв'язок, за шкалою Чеддока, між значеннями за шкалою STAI (особистісна тривожність) і шкалою якості життя (PQ-LES-Q) та достовірний зворотній і сильний кореляційний зв'язок між значеннями шкали депресії і шкалою якості життя (PQ-LES-Q), що може свідчити про значення особистісної тривожності та депресивних розладів на якість життя дітей з респіраторною патологією.

Вперше проведено у дітей з респіраторною патологією дослідження рівнів нейротрансмітерів - серотоніну і гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК). Встановлено, що рівень серотоніну в сироватці крові у хворих дітей складав  $0,62 \pm 0,53$  мкмоль/л та був значуще нижчим порівняно з контрольною групою здорових дітей, де його рівень сягав  $1,12 \pm 0,61$  мкмоль/л (95% ДІ, 0,27-0,73 мкмоль/л,  $p < 0,0001$ ). Найнижчий рівень серотоніну визначався у хворих на бронхіальну астму, складаючи  $0,45 \pm 0,38$  мкмоль/л, що в 2,5 рази нижче порівняно з дітьми контрольної групи (95% ДІ, 0,40-0,93 мкмоль/л,  $p < 0,0001$ ). Рівень серотоніну в сироватці крові у хворих дітей на соматоформні респіраторні розлади також був в 2 рази нижчим порівняно з контрольною групою дітей і складав  $0,55 \pm 0,43$  мкмоль/л (95% ДІ, 0,32-0,82 мкмоль/л,

$p < 0,0001$ ). У хворих на пневмонії показник серотоніну достовірно не відрізнялися від дітей контрольної групи. В той же час не виявлено різниці між хворими і здоровими дітьми що до показників ГАМК.

Вперше проведено порівняльний аналіз забезпечення вітаміном Д організму дітей з бронхіальною астмою, амбулаторними пневмоніями та соматоформними респіраторними розладами. Виявлено, що рівень вітаміну Д в загальному у хворих дітей з пульмонологічною патологією складав  $21,2 \pm 7,5$  нг/мл і практично не відрізнявся від дітей контрольної групи ( $21,3 \pm 9,7$  нг/мл), однак спостерігався його виражений дефіцит у підгрупі дітей з соматоформними респіраторними розладами (95% ДІ, 0,2-8,0 нг/мл,  $p < 0,04$ ), в осіб жіночої статі ( $18,4 \pm 4,9$  нг/мл) порівняно з чоловічою статтю ( $22,1 \pm 9,0$  нг/мл), що мало значущу різницю (95% ДІ, 0,3-7,0 нг/мл,  $p < 0,03$ ).

Встановлено статистично значимий сильний зворотній зв'язок між концентраціями в сироватці крові серотоніну і збільшенням тяжкості депресії, за шкалою Марії Ковач, в дітей з пульмонологічною патологією, особливо у дітей з бронхіальною астмою ( $r - 0,77$  (95% ДІ для  $r$ , -0,9668 до -0,0233,  $p < 0,022$ ), а також сильний і прямий кореляційний зв'язок між рівнями ГАМК і рівнями серотоніну, де розрахований коефіцієнт кореляції  $r$  становить 0,77 (95% ДІ для  $r$ , 0,0233 до 0,9668,  $p < 0,02$ ). У дітей з соматоформними розладами також виявлено помірний і зворотній зв'язок між рівнями серотоніну та ступенем тяжкості депресії, де розрахований коефіцієнт кореляції  $r$  становить - 0,55 (95% ДІ для  $r$ , -0,7678 до -0,2198,  $p < 0,001$ ), а також помірний і зворотній зв'язок між рівнями ГАМК та ступенем тяжкості ситуаційної тривоги за шкалою STAI ( $r$  становить -0,42 (95% ДІ для  $r$ , -0,6871 до -0,0657,  $p < 0,01$ ).

Вперше проведено дослідження асоціативних зв'язків між алельним поліморфізмом T102C (rs6313) гена рецептора серотоніну HTR2A та емоційним станом дітей з бронхіальною астмою, амбулаторними пневмоніями і соматоформними респіраторними розладами. Відомо, що одонуклеотидна заміна Т (тимін) на С (цитозин) знаходиться в першому екзоні гена HTR2A в положенні 102 (rs6313). Цей поліморфізм пов'язаний з рівнем експресії гена.

Вперше виявлено, що у дітей з пульмонологічною патологією – носіїв алеля Т/Т, спостерігається найвищий рівень особистісної тривоги ( $46,9 \pm 8,9$  балів), в той час як у носіїв алеля С/С – найнижчий ( $41,6 \pm 8,5$  балів) (95% ДІ: 0,13 - 10,47,  $p < 0,045$ ).

В залежності від нозологічної форми респіраторної патології, виявлено, що у дітей з респіраторними соматоформними розладами - носіїв алеля Т/Т, спостерігався найвищий рівень особистісної тривоги ( $52,3 \pm 6,3$  балів), в той час як у носіїв алеля С/С особистісна тривожність значно нижча ( $44,8 \pm 7,7$  балів) (95% ДІ: 0,26 - 14,7,  $p < 0,05$ ). Наявність алеля Т/Т збільшує, в середньому, розвиток тривожності у хворих з соматоформними розладами на  $41,7 \pm 16,0$  %, при цьому відношення шансів (ВШ) складає 7,00 (95% ДІ, 1,38 – 35,47), у дітей з бронхіальною астмою - на  $44,2 \pm 16,0$  %, при цьому ВШ складає 8,10 (95% ДІ, 1,61 – 40,76).

Встановлено, що в обстежених дітей – носіїв Т/Т алеля мало місце достовірне зниження рівня серотоніну, у порівнянні з носіями алеля С/С (95% ДІ, 0,084-0,656,  $p < 0,012$ ).

Отже, доведено, що гомозиготний варіант алеля Т/Т гена рецептора серотоніну HTR2A є маркером низької стресостійкості та високої схильності до виникнення тривоги ( $p = 0,021$ ), а також предиктором розвитку коморбідності бронхіальної астми з гіпервентиляційним синдромом. Алель С/С гена рецептора серотоніну має проєктивний ефект що до розвитку афективних та соматоформних розладів у дітей.

**Ключові слова:** діти шкільного віку, підлітки, клінічні прояви, афективні стани, соматоформні вегетативні розлади дихальної системи, бронхіальна астма, пневмонія, депресія, особистісна та реактивна тривожність, вегетативна дисфункція, якість життя дітей, вітамін Д, серотонін та ГАМК, генетичні поліморфізми рецептора серотоніну.

**ABSTRACT**

*M.V. Nevoia* Clinical Psychological Characteristics of School-Aged Children with Organic and Somatoform Disorders of Respiratory System. - Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for obtaining the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health Care" in the specialty 228 "Pediatrics". - Vinnytsia National M. Pyrogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2023.

The study is devoted to the research of clinical and psychological characteristics of the children suffering from organic and functional (somatoform) diseases of the respiratory system, their association with the emotional disorders, as well as metabolic and genetic predictors of their development predisposition.

The aim of the research is to improve the diagnosis of somatoform disorders and inflammatory broncho-alveolar diseases in school-age children by studying psychological, metabolic, and genetic predictors of their development.

To achieve the goal and solve the set tasks 161 children aged 6-17 years were examined, including 42 (26%) children with ambulatory (out-of-hospital) pneumonia, 45 (28%) children with allergic diseases of the respiratory system and 44 (27%) children with respiratory somatoform disorders. The control group consisted of 30 children, who were diagnosed with neither any disease of the respiratory system nor emotional disturbances during the examination. The control group is representative of age and sex matched comparison groups.

The emotional state of the children, in particular, personal and reactive anxiety, was assessed with the use of the C. D. Spielberg - Y. L. Khanin method, depressive disorders were assessed using the Maria Kovacs (1992) children's depression questionnaire. The Nijmegen Questionnaire was applied to diagnose hyperventilation syndrome as the main somatoform respiratory disorder. The Pediatric Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (PQ-LES-Q) was used to determine the quality of life of sick children with respiratory pathology.



New data on the frequency and severity of the affective disorders development in children of different age groups with pulmonary pathology were obtained, which will allow further optimization of the pathogenetic therapy of these conditions.

The conducted research revealed that among all examined children, moderate and pronounced personal anxiety was detected in 127 (96.9%) children, reactive (situational) anxiety was detected in 115 (87.7%) children. Personal anxiety was found with the same frequency in the children with ambulatory pneumonia, bronchial asthma, and somatoform respiratory disorders, while reactive anxiety was significantly more common in the children with the somatoform disorders.

The comparative analysis of the frequency of the affective states occurrence in children with different pulmonological pathologies was conducted. For the first time it was shown that the greatest number of severe personal anxiety was observed in the subgroup of children with somatoform disorders, i.e. in 29 (65.9%) persons, and in the subgroup of children with BA there were 18 (40.0%) persons. Much less pronounced personal anxiety occurred in the children with ambulatory pneumonia, i.e. in 9 (21.5%) children, which is 1.9 times less often than in children with BA, and 3.1 times less often than in the subgroup of children with respiratory somatoform disorders. The same tendency was observed in the study of the reactive anxiety.

Thus, in the children with respiratory somatoform disorders the personal anxiety reached  $47.3 \pm 8.3$ , which significantly exceeded the indicators in the children with BA, i.e.  $43.9 \pm 7.8$  (95% CI: 0.01 – 6.8;  $p < 0.05$ ) and in the children with pneumonia, i.e.  $38.4 \pm 9.3$  (95% CI: 5.1 – 12.7;  $p < 0.0001$ ). The number of points of the children with BA also significantly exceeded those of the children with pneumonia (95% CI: 1.8 – 9.1;  $p < 0.003$ ).

It was shown that, unexpectedly, reactive anxiety was most pronounced in the children with BA ( $39.1 \pm 8.7$ ), which significantly exceeded the score of the children with pneumonia, i.e.  $34.1 \pm 5.8$  (95% CI: 1.8 – 8.2;  $p < 0.002$ ), and not significantly exceeded the indicator for the children with somatoform respiratory disorders.

Data correlated with the age were obtained for the first time, they showed that severe personal anxiety was most often detected in the children aged 15-17 years (in

52.7%), it was somewhat less often in the children aged 11-14 years (in 40.5%) and it occurred less often in the children aged 6-10 years (in 35.4%). At the same time, severe reactive anxiety was most often detected in the children aged 11-14 years (in 29.9%). That is, severe personal anxiety was most often found in older adolescent children, while severe reactive anxiety was significantly more common in younger adolescent children (2.2 times more often), which can affect the learning process and interpersonal relationships with the teachers, classmates and other children.

A severe degree of both personal and reactive anxiety was almost twice more often observed in the girls than in the boys (57.6% vs 32.1% for personal anxiety and 24.8% vs 12.6% for reactive anxiety, respectively).

According to the Nijmegen questionnaire, hyperventilation syndrome, as a classic manifestation of a somatoform respiratory disorder, was found in 25 (19.1%) children, i.e. in almost every second examined child with pulmonary pathology, in particular, as an independent syndrome, it was observed in 17 (68%) children, in 5 (20%) children it was combined with asthma and in 3 (12%) children it was with pneumonia. Its most severe manifestations occurred precisely in the children with BA ( $31.2 \pm 3.0$ ), which significantly exceeded the number of points even in the children with somatoform disorders, i.e.  $24.1 \pm 1.8$  (95% CI: 4.9 - 9.3 ;  $p < 0.0001$ ). Therefore, every fifth child with BA had a comorbidity with the hyperventilation syndrome.

The obtained data of the Pediatric Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (PQ-LES-Q) show that the lowest score was found in the children with respiratory somatoform disorders, i.e.  $47.5 \pm 6.6$ , which was significantly lower than in the children with BA,  $57.5 \pm 13.9$  (95% CI: 5.4 - 14.6;  $p < 0.0001$ ) and in the children with pneumonia,  $56.9 \pm 8.4$  (95% CI: 6.2 - 12.6;  $p < 0.0001$ ).

According to the M. Kovacs questionnaire depressive disorders of mild and moderate severity were found in 69 (52.6%) children with diseases of the respiratory system. Depression was diagnosed in 37 (53.6%) in the children with somatoform disorders, i.e. in every second child, and it occurred less often in the children with asthma and pneumonia (17.4% and 29.0%, respectively). The largest number of children with somatized depressive disorders was found at the age of 11-14 (43.5%),

predominantly in the girls and in the subgroup of children with somatoform disorders. Manifestations of depression were also more severe in the children with somatoform respiratory disorders, their score was  $59.8 \pm 10.6$ , in comparison to the children with BA, whose score was  $48.8 \pm 10.8$  (95% CI: 6.5 - 15.5;  $p < 0.0001$ ), and in the children with pneumonia it was  $52.2 \pm 9.9$  (95% CI: 3.2 - 12.0;  $p < 0.0009$ ). All this indicates a greater predisposition of children of early adolescence and women to having depressive disorders.

We found a reliable inverse and moderate correlation on the Chaddock scale between the values on the STAI scale (personal anxiety) and the quality of life scale (PQ-LES-Q), and a reliable inverse and strong correlation on the Chaddock scale between the values on the CDI scale and the scale quality of life (PQ-LES-Q), which may indicate the impact of personal anxiety and depressive disorders on the quality of life of children with respiratory pathology.

For the first time, a study of the levels of neurotransmitters - serotonin and gamma-aminobutyric acid (GABA) - was conducted in children with respiratory pathology. It was established that the level of serotonin in the blood serum of sick children was  $0.62 \pm 0.53 \mu\text{mol/l}$ , and it was significantly lower compared to the obtained data from the control group of healthy children, where its level reached  $1.12 \pm 0.61 \mu\text{mol/l}$  (95% DI, 0.27-0.73  $\mu\text{mol/l}$ ,  $p < 0.0001$ ). The lowest level of serotonin was determined in the patients with BA, amounting to  $0.45 \pm 0.38 \mu\text{mol/l}$ , and it was 2.5 times lower compared to the obtained data of the children of the control group (95% CI, 0.40-0.93  $\mu\text{mol/l}$ ,  $p < 0.0001$ ). The level of serotonin in blood serum in the children with somatoform respiratory disorders was also twice lower compared to the control group of children, and it was  $0.55 \pm 0.43 \mu\text{mol/l}$  (95% CI, 0.32-0.82  $\mu\text{mol/l}$ ,  $p < 0.0001$ ). In the patients with pneumonia, the level of serotonin was not significantly different from the one in the children of the control group. At the same time, no difference was found between sick and healthy children regarding GABA indicators.

For the first time, a comparative analysis of vitamin D provision of children with organic and functional pulmonary pathology was conducted. It was found that

the level of vitamin D3 in sick children with pulmonary pathology was  $21.2 \pm 7.5$  ng/ml in general, and practically it did not differ in the children of the control group ( $21.3 \pm 9.7$  ng/ml). However, its deficiency was clearly observed in the subgroup of children with somatoform respiratory disorders.

A statistically significant direct inverse relationship was established between serotonin serum concentrations and an increase in the severity of depression according to the CDI scale in children with pulmonary pathology, especially in the children with BA ( $r -0.77$  (95% CI for  $r$ ,  $-0.9668$  to  $-0.0233$ ,  $p < 0.022$ ); as well as a strong and direct correlation was found between GABA levels and serotonin levels, where the calculated correlation coefficient  $r$  was  $0.77$  (95% CI for  $r$ ,  $0.0233$  to  $0.9668$ ,  $p < 0.02$ ). The children with somatoform disorders demonstrated also a moderate direct and inverse relationship between serotonin levels and the severity of depression, where the calculated correlation coefficient  $r$  was  $0.55$  (95% CI for  $r$ ,  $-0.7678$  to  $-0.2198$ ,  $p < 0.001$ ), and a moderate and inverse relationship between GABA levels and the severity of situational anxiety on the STAI scale ( $r$  is  $-0.42$  (95% CI for  $r$ ,  $-0.6871$  to  $-0.0657$ ,  $p < 0.01$ ).

For the first time, there was conducted a study of associative links between the allelic polymorphism T102C (rs6313) of the HTR2A serotonin receptor gene and the emotional state of children with organic pulmonary pathology and somatoform respiratory disorders. It is known that a single nucleotide substitution of T (thymine) for C (cytosine) is located in the first exon of the HTR2A gene at position 102 (rs6313). This polymorphism is related to the level of gene expression.

For the first time, it was found that being carriers of the T/T allele the children with pulmonary pathology have the highest level of personal anxiety ( $46.9 \pm 8.9$  points), while the children-carriers of the C/C allele have the lowest one ( $41.6 \pm 8.5$  points) (95% CI:  $0.13 - 10.47$ ,  $p < 0.045$ ).

Depending on the nosological form of respiratory pathology, it was found that the children with respiratory somatoform disorders who were carriers of the T/T allele had the highest level of personal anxiety ( $52.3 \pm 6.3$  points), while the children-carriers of the C/C allele had significantly lower level of personal anxiety ( $44.8 \pm 7.7$  points)

(95% CI: 0.26 - 14.7,  $p < 0.05$ ). The presence of the T/T allele increases averagely the development of anxiety in patients with somatoform disorders by  $41.7 \pm 16.0\%$ , while the odds ratio (OR) is 7.00 (95% CI, 1.38 – 35.47), in the children with BA it is by  $44.2 \pm 16.0\%$ , while the VL is 8.10 (95% CI, 1.61 – 40.76).

It was established that in the examined children who were carriers of the T/T allele, there was a significant decrease in the level of serotonin, in comparison with the children-carriers of the S/C allele (95% CI, 0.084-0.656,  $p < 0.012$ ).

In conclusion, it has been proven that the homozygous variant of the T/T allele of the HTR2A serotonin receptor gene is a marker of low stress resistance and a high tendency to anxiety ( $p = 0.021$ ), as well as it is a predictor of the development of BA comorbidity with hyperventilation somatoform disorder. Children-carriers of the S/C allele of the serotonin receptor gene are resistant to the development of affective and somatoform disorders.

**Key words:** children of school age, adolescents, clinical manifestation, affective states, somatoform vegetative disorders of the respiratory system, depression, personal and reactive anxiety, autonomic dysfunction, quality of life of children, vitamin D, serotonin and GABA, serotonin gene receptor polymorphism.

**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. **Невоя М. В., Пипа Л. В., Свістільнік Р. В.** Дисфункціональні розлади дихання у дітей. Сучасний стан проблеми та значення в клінічній практиці. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2019. Т. 23, № 3. С. 535–544. URL: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2019-23\(3\)-33](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2019-23(3)-33) (*Фахове видання України*).
2. Anxiety disorders in children suffering from functional and organic respiratory disorders / **M. V. Nevoia et al.** *Wiadomości Lekarskie*. 2022. Vol. 75, issue 7. P. 1622–1628. DOI: 10.36740/WLek202207102 (*Фахове видання Польщі. Видання включено до бази даних SCOPUS*).
3. Affective and somatoform disorders in children in clinical settings of

pulmonary department, their prevalence and impact on patient's life quality / **M. V. Nevoia et al.** *Modern pediatrics. Ukraine*. 2022. Vol. 4 (124). P. 34-41. DOI: 10.15574/SP.2022.124.34 (**Фахове видання України. Видання включено до бази даних SCOPUS**).

4. **Невоя М. В.** Психоемоційні розлади у дітей з пульмонологічною патологією та роль нейротрансмітерів і вітаміну D у їх виникненні. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2023. Т. 27, № 2. С. 226–235. URL: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27\(2\)-08](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-08) (**Фахове видання України**).
5. **Невоя М. В., Пипа Л. В., Свістільнік Р. В., Зимак-Закутня Н. О.** Асоціація поліморфізму T102C (rs6313) гену рецептора серотоніну HTR2A з розвитком тривожних, депресивних розладів у дітей з органічними та функціональними респіраторними патологіями. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2023. № 6 (134). С. 56-67. URL: <https://doi.org/10.15574/SP.2023.134.56> (**Фахове видання України**).

**Список наукових праць, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

6. Пипа Л. В., Свістільнік Р. В., Невоя М. В. Емоційні розлади у дітей з захворюваннями органів дихання. *Proceedings of the XI International Scientific and Practical Conference «Actual problems of learning and teaching methods»*, Vienna (Austria), 06–09 Dec. 2022. Vienna, 2022. P. 280–281. DOI – 10.46299/ISG.2022.2.11 (**тезу**).
7. Невоя М. В. Тривожні розлади у дітей з соматоформними вегетативними дисфункціями дихальної системи та органічними захворюваннями легень. *Proceedings of the XIII International Scientific and Practical Conference «A substantive representation of the system of scientific knowledge»*. Riga (Latvia), 27–28 March 2023. Riga, 2023. P. 32–34. URL: <https://intersci.eu/> (**тезу**).
8. Пипа Л. В., Свістільнік Р. В., Невоя М. В. Зв'язок рівню серотоніну і

- захворювань органів дихання. *Сучасні аспекти модернізації науки: стан, проблеми, тенденції розвитку* : XXXI Міжнар. наук.-практ. конф., м. Рим (Італія), 7 квітня 2023 р. С. 367–371 (*тезу*).
9. Рупа L. V., Svistilnik R. V., Nevoia M. V. Vitamin D level in children with organic and somatoform respiratory disorder. *Scientific advances and innovative approaches* : Proceedings of the IV International scientific and practical conference, Tokyo (Japan), 27–28 Apr. 2023. P. 68–69. URL: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7885976> (*тезу*).
10. Пипа Л. В., Свістільнік Р. В., Невоя М. В. Зв'язок поліморфізму T102C (rs6313) гену рецептора серотоніну HTR2A з розвитком тривожних розладів у дітей з органічними і функціональними захворюваннями дихальної системи. *International scientific-practical conference «Topical issues of science, education and technology: theory and practice»*, Tampere (Finland), 16 Sept., 2023. P. 43–47 (*тезу*).
11. Пипа Л. В., Свістільнік Р. В., Невоя М. В. Зв'язок розвитку депресивних розладів у дітей з соматоформною вегетативною дисфункцією дихальної системи з поліморфізмом T102C (rs6313) гену рецептора серотоніну. *Innovative scientific research: theory and practice*: X Міжнар. наук.-практ. конф., м. Стокгольм (Швеція), 21-24 листопада 2023 р. С. 250-251. DOI – 10.46299/ISG.2023.2.10 (*тезу*).

	Стор.
<b>АНОТАЦІЯ</b> .....	2
<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ</b> .....	19
<b>ВСТУП</b> .....	20
<b>РОЗДІЛ 1. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ ВИНИКНЕННЯ ТА ПЕРЕБІГ АМБУЛАТОРНИХ ПНЕВМОНІЙ, БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ І СОМАТОФОРМНИХ РЕСПІРАТОРНИХ РОЗЛАДІВ, АСОЦІЙОВАНИХ З АФЕКТИВНИМИ СТАНАМИ, У ДІТЕЙ</b> (аналітичний огляд літератури).....	33
1.1. Етіологія та епідеміологія соматоформних розладів, бронхіальної астми та амбулаторних пневмоній, асоційованих з афективними станами, у дітей шкільного віку.....	33
1.2. Генетичні та метаболічні предиктори формування соматоформних розладів, бронхіальної астми і амбулаторних пневмоній, асоційованих з афективними станами, у дітей шкільного віку .....	42
<b>РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ</b> .....	52
2.1. Об'єкти дослідження.....	52
2.2. Методи дослідження.....	54
2.2.1. Шкали для визначення афективних розладів у дітей шкільного віку: опитувальник тривоги Спілбергера-Ханіна; Найгіменський опитувальник (для діагностики гіпервентиляційного синдрому); опитувальник депресії у дітей Марії Ковач (CDI); педіатричний опитувальник задоволеності якістю життя (PQ-LES-Q).....	54
2.2.2. Лабораторні (загальноклінічні, біохімічні, імунохроматографічні, імуноферментного аналізу, генетичні).....	61
2.2.3. Статистичні.....	63
<b>РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СОМАТОФОРМНИХ</b>	



## **РЕСПІРАТОРНИХ РОЗЛАДІВ, АЛЕРГІЧНИХ І ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ, АСОЦІЙОВАНИХ З АФЕКТИВНИМИ СТАНАМИ, У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ.....64**

3.1. Клінічна характеристика дітей шкільного віку з соматоформними респіраторними розладами, амбулаторними пневмоніями і бронхіальною астмою.....64

3.2. Частота розвитку тривоги у дітей шкільного віку з соматоформними респіраторними розладами, амбулаторними пневмоніями і бронхіальною астмою.....72

3.3. Частота розвитку соматизованих депресивних станів у дітей шкільного віку з соматоформними респіраторними розладами, амбулаторними пневмоніями і бронхіальною астмою.....77

3.4. Кореляційні зв'язки між афективними станами та розвитком гіпервентиляційного синдрому у дітей.....80

## **РОЗДІЛ 4. РОЛЬ НЕЙРОТРАНСМІТЕРІВ (СЕРОТОНІНУ ТА ГАМК) І ВІТАМІНУ Д В РОЗВИТКУ І ПЕРЕБІГУ СОМАТОФОРМНИХ РЕСПІРАТОРНИХ РОЗЛАДІВ, ЗАПАЛЬНИХ І АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ.....88**

4.1. Роль нейротрансмітерів серотоніну і ГАМК у перебігу соматоформних респіраторних розладів, запальних і алергічних захворювань дихальної системи у дітей.....88

4.2. Роль вітаміну Д3 у перебігу соматоформних респіраторних розладів, запальних і алергічних захворювань дихальної системи у дітей.....90

4.3. Кореляційні зв'язки між нейротрансмітерами (серотоніном і ГАМК) та вітаміном Д3 у дітей з соматоформними респіраторними розладами, запальними і алергічними захворюваннями у дітей.....93

## **РОЗДІЛ 5. ГЕНЕТИЧНІ ПРЕДИКТОРИ РОЗВИТКУ СОМАТОФОРМНИХ, ЗАПАЛЬНИХ І АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ.....102**

5.1. Частота носійства алельного поліморфізму HTR2A C102T (rs6313) у

дітей з пульмонологічною патологією.....103

5.2. Емоційні порушення в залежності від алельного поліморфізму гена рецептора серотоніну HTR2A C102T (rs6313) у дітей з пульмонологічною патологією.....106

## **РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ**

**ДОСЛІДЖЕНЬ** .....118

**ВИСНОВКИ** .....143

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**.....146

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**.....147

**ДОДАТКИ**.....171

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ, ОДИНИЦЬ І ТЕРМІНІВ**

AP	– абсолютний ризик
AtP	– атрибутивний ризик
БНСР	– больові і неспецифічні соматоформні розлади
ВАК	– вища атестаційна комісія
ВООЗ	– всесвітня організація охорони здоров'я
ВД	– вегетативна дисфункція
ВШ	– відношення шансів
ДІ	– довірчий інтервал
ІПШ	– індекс потенційної шкоди
КНП «ХОДЛ» ХОР	– комунальне некомерційне підприємство «Хмельницька обласна дитяча лікарня» Хмельницької обласної ради
МОЗ	– міністерство охорони здоров'я
НСР	– неспецифічний соматоформний розлад
ОТ	– особистісна тривожність
РТ	– реактивна тривожність
РХ	– рідинна хроматографія
СРР	– соматоформні респіраторні розлади
СДІ	– шкала дитячої депресії Maria Kovacs
ЦНС	– центральна нервова система
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
VCD	– дисфункція голосових зв'язок
VDR	– vitamin D receptor (рецептор вітаміну Д)

**Актуальність теми.** В структурі захворюваності дітей віком від 0-17 років хвороби дихальної системи займають перше місце [13, 14, 15, 37, 44, 54, 67, 122]. Особливо актуальною проблемою сучасної педіатрії є розвиток позалікарняної пневмонії. Її небезпека зумовлена високою дитячою смертністю та різноманітністю етіології [16, 19, 37, 47, 143, 164].

За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), інфекції нижніх дихальних шляхів (включно з 90 % пневмонією) викликають близько 20 % смертей серед дітей віком до п'яти років у всьому світі (близько 1,5 млн). Здебільшого пневмонія вражає дітей із країн з обмеженими ресурсами, однак і в Центральній та Північній Європі також щорічно близько 300 з 100 000 дітей та підлітків у віці 0-16 років страждають на пневмонію [16, 19, 57, 69, 75, 164].

Значно зростає рівень поширеності алергічної патології як у дорослих, так і в дітей, у зв'язку з чим ВООЗ визнала алергію хворобою XXI століття [200]. Лише за останні три десятиліття її частота зросла у вісім разів, однак фахівці вважають, що рівень захворюваності на алергію ще не досяг свого піку. Найбільш поширеними алергічними захворюваннями є бронхіальна астма, алергічний риніт та атопічний дерматит. Медико-соціальна значущість проблеми бронхіальної астми вкрай висока, в тому числі в педіатрії [33, 58, 59, 68, 75, 123, 133].

Епідеміологічні дослідження останніх років свідчать про поширеність бронхіальної астми в дитячій популяції. Так, за останні 25 років в Україні спостерігається зростання на 69,3 % поширеності та на 22,9 % рівня захворюваності на бронхіальну астму [5, 14, 21, 43, 123].

У 2021 році Міністерством охорони здоров'я України затверджений Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей» та прийнята клінічна настанова, заснована на доказах, у 2022 році переглянута Глобальна ініціатива

з астми. По-новому дозволяють підійти до вивчення цього захворювання сучасні досягнення молекулярної та прецизійної медицини. Розроблені рекомендації щодо ведення пацієнтів з бронхіальною астмою під час пандемії COVID-19 [21, 43, 46, 68, 95, 123, 135].

Висока чутливість дитячого організму до впливу факторів зовнішнього середовища, збільшення умов до появи стресу у дітей підліткового віку з одночасним зниженням їх адаптаційних можливостей, часта зміна системи загальної середньої освіти призводять до зростання соматоформних розладів в даній когорті населення [7, 10, 18, 32, 41, 76, 85, 86, 87].

На збільшення частоти вегетативних дисфункцій, особливо у дітей шкільного віку, вказує Квашніна Л.В. із співав. (2019). Серед безліччі чинників, що впливають на реалізацію клінічних ознак вегетативної дисфункції, привертають увагу наступні: реорганізація навчального процесу в школах (ранній початок навчання, перехід шкіл на активні форми й методи навчання, упровадження інноваційних програм), малорухливий спосіб життя, нераціональне харчування, надмірне захоплення дітей комп'ютерними іграми [25, 29, 34, 35, 36, 38, 39, 40, 42, 67]. В Україні до даних тригерних факторів додалися військові дії внаслідок війни з розвитком у дітей посттравматичного синдрому з різноманітними його проявами і наслідками [1, 57].

Соматоформні розлади характеризуються різноманітними скаргами і клінічними проявами з боку шлунково-кишкового тракту, кардіо-респіраторної та сечовидільної системи, больовими та неспецифічними соматоформними розладами (БНСР) [27, 28, 61, 125].

Симптоми респіраторних психогенних розладів включають шумне дихання, зміну голосу, кашель, відчуття неповного вдиху і ін. Серед соматоформних респіраторних розладів виділяють чотири основні клінічні варіанти: гіпервентиляційний синдром; дисфункція голосових зв'язок; психогенний кашель; вокальні тики [23, 24, 39, 40, 41, 45, 48].

У дітей з соматоформними розладами виявляють високий рівень, як особистісної, так і ситуаційної тривоги, що проявляється астеничним і фобічним

симптомами, а також тривогою [23, 49, 65, 128, 129, 133].

Соматоформні розлади 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 [53, 134, 162, 166].

В формуванні соматоформних розладів велику роль відіграє особистісна схильність до певних типів реагування на стрес внаслідок вроджених та набутих особливостей організму [7, 13, 76, 85, 93].

Роль емоційних розладів у дітей шкільного віку з органічними захворюваннями і соматоформними розладами респіраторної системи недостатньо висвітлена у вітчизняній літературі, тому ведеться пошук предикторів їх виникнення.

Слід зазначити, що в роботах останніх років виявлено тісний зв'язок між дефіцитом вітаміну Д і розвитком емоційних порушень, алергічних захворювань у дітей [20, 80, 95, 108, 124, 147, 156, 190, 193, 199].

Вітамін Д по своїй природі є гормоном з фізіологічною функцією, яка далеко виходить за рамки своєї класичної ролі в обміні кальцію і кісткового метаболізму. Враховуючи широке розповсюдження утворення рецепторів вітаміну Д і наявності ферменту, який активує даний вітамін (1 $\alpha$ -гідроксилази), з'явилась цікавість до вивчення його ролі в діяльності різних систем, в тому числі імунної системи. Дефіцит вітаміну Д може стати причиною сезонних афективних розладів, що супроводжується відчуттям втоми, пригнічення, безсонням, збільшенням маси тіла, що частіше і діагностується в зимовий період. Він регулює роботу гена ключового фермента біосинтезу таких нейромедіаторів, як адреналін, норадреналін, дофамін (допамін), серотонін і  $\alpha$ -аміномасляна кислота (ГАМК). При дефіциті вітаміну Д змінюються біологічні ритми людини і появляються розлади сну [4, 88, 153].

У сучасній літературі широко обговорюється роль дефіциту вітаміну Д в формуванні схильності дорослих та дітей до частих респіраторних захворювань [4, 161, 197]. Нещодавно встановлено факт активної участі вітаміну Д в регуляції системи протиінфекційного імунітету та в забезпеченні ним

функціонального балансу між Т-лімфоцитами-хелперами (Th) 1-го типу і Th 2-го типу [4, 115, 197]. Підтвердженням значущості вітаміну Д в імунній регуляції є результати численних експериментальних і клінічних досліджень, що демонструють зв'язок між низькими рівнями транспортної форми вітаміну Д - 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) в крові та підвищеною сприйнятливістю до різних інфекцій (вірусної, бактеріальної, грибкової етіології), а також до розвитку автоімунної й алергічної патології. Крім того, показано, що активність інфекційного процесу та кількість ускладнень негативно корелюють з рівнем вітаміну Д в крові [115, 188, 192].

Проведені сучасні наукові дослідження забезпеченості організму здорових дітей вітаміном Д свідчать, що в нашій країні тільки у 9,4 % дітей від народження до 17 років спостерігається бажаний стан забезпеченості, водночас низький рівень забезпеченості вітаміном Д у дітей віком від 1 місяця до 3 років реєструється у 78,6 %, а в дошкільному й шкільному віці цей показник взагалі досягає 90 %, що повністю збігається й з результатами закордонних вчених [4, 107].

Вітамін Д може відігравати важливу роль в регуляції ризику і важкості перебігу бронхіальної астми за рахунок його імуномодулюючих ефектів, також він може впливати на епігенетичне програмування в ранньому віці, на тяжкість перебігу і контроль бронхіальної астми. Разом з тим різні епідеміологічні дослідження взаємозв'язку між рівнем вітаміну Д в крові пацієнтів і бронхіальною астмою, включаючи перехресні, проспективні і рандомізовані дослідження, показують протиречиві результати [91, 127, 158, 190, 191].

Було продемонстровано регулюючу роль вітаміну Д в процесах синтезу серотоніну з амінокислоти триптофан. Крім того, гіповітаміноз Д асоціюється з неповноцінним синтезом мелатоніну в шишковидній залозі, який є основним регулятором добового ритму всіх живих організмів. Під впливом мелатоніну підвищується вміст «позитивних» нейромедіаторів (ГАМК – в ЦНС і серотоніну в середньому мозку і в гіпоталамусі). Відомо, що зниження активності серотонінергічних механізмів може мати значення в патогенезі

афективних розладів [70, 112].

Ряд авторів вважають, що патогенез тривожних розладів відображає виникнення системного регуляторного дисбалансу різних нейромедіаторів на різних рівнях [117, 175, 201].

Однією з таких структур в головному мозку та на периферії є серотонінергічна система з її численими фізіологічними ефектами і розвитком різних органічних і функціональних розладів [40, 50, 85, 117, 120, 169].

Передбачається її роль в етіології багатьох захворювань, включаючи депресію, тривогу та панічні розлади, мігрень, гіпертонію, легеневу гіпертензію, розлади харчування, блювоту і синдром подразненого кишечника. Також встановлено значну роль серотоніну у регуляції функції дихання [50, 103].

Вміст серотоніну в значній мірі залежить від активності його транспортера та рецепторів, які регулюють його метаболізм та швидкість зворотнього захвату в нейронах [3, 11, 64, 115, 172, 173].

Фізіологічна активність серотоніну залежить також від гена рецептора серотоніну. Літературні дані свідчать, що 5-HT<sub>2C</sub> рецептори приймають участь в регуляції настрою, тривоги, сну, апетиту, сексуальних функцій, серцево-судинної системи [51, 52, 114, 170, 171, 172, 173].

Ідентифіковано сім різних сімейств рецепторів серотоніну і 14 підтипів, а також описані різні субпопуляції, де 5-HT<sub>1</sub> і 5-HT<sub>5</sub> мають інгібіторну функцію, інші - збуджуючу [2, 120, 171].

У людини ген рецептора серотоніну HTR2A локалізований на 13 хромосомі в положенні 13q14-q21 і складається з трьох екзонів і двох інтронів. Однонуклеотидна заміна Т (тимін) на С (цитозин) знаходиться в першому екзоні гена HTR2A в положенні 102 (rs6313). Цей поліморфізм пов'язаний з рівнем експресії гена. Наявність алеля С/С та С/Т спричиняє підвищений ризик до ревматоїдного артриту, а наявність алеля Т/Т - до розвитку депресії, тривожних порушень та стресових реакцій. Локус -1438 (rs6311), де було виявлено однонуклеотидну заміну А (аденін) на G (гуанін), розташований



поблизу промотора і може модулювати активність гена 5HTT2A. Цей поліморфізм асоціюють з агресивною поведінкою, шизофренією, ризиком виникнення ревматоїдного артриту [198].

ГАМК - гальмівний нейромедіатор, який регулює множинні процеси – від м'язевого тону до емоційних реакцій, уповільнюючи тим самим дію збудливих нейромедіаторів. Він широко розповсюджений у нейронах кори і сприяє руховому контролю, зору, регулює тривожність серед інших функцій кори [9, 63, 184].

На даний час встановлено, що система ГАМК головного мозку бере участь у регуляції мозкового кровообігу. В стінках мозкових судин існує система синтезу і деградації ГАМК. Відомий функціональний синергізм ГАМК з холінергічною та опіатною системами [17, 71].

ГАМК знижує активність різних нейронів, зокрема тих, які пов'язані з почуттям страху або тривоги. Коли в організмі достатньо багато цього нейромедіатора, людина відчуває спокій і зібраність. Зниження концентрації ГАМК призводить до синдрому дефіциту уваги [63, 136, 184].

Робіт, присвячених вивченню стану нейромедіаторів з різною направленістю функціональної активності та алельних і точкових поліморфізмів гена-рецептора серотоніну у дітей з респіраторними захворюваннями дуже мало.

Саме виявленню частоти розвитку афективних станів, пошуку ранніх біохімічних маркерів емоційних порушень, визначення генетичних предикторів схильності до їх виникнення у дітей з функціональними і органічними захворюваннями дихальних шляхів 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 та гінекології факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на тему: «Клініко-метаболичні та імуно-генетичні особливості перебігу органічних захворювань

та соматоформних розладів у дітей», номер державної реєстрації 0120U101080.

**Мета:** удосконалити діагностику соматоформних розладів та запальних бронхо-альвеолярних захворювань у дітей шкільного віку шляхом дослідження психологічних, метаболічних та генетичних предикторів схильності до їх розвитку.

**Для досягнення цієї мети були поставлені наступні завдання:**

1. Визначити клінічні і психологічні особливості соматоформних респіраторних розладів, бронхіальної астми та амбулаторних пневмоній у дітей шкільного віку залежно від віку, статі, форми захворювання.

2. Дослідити структуру соматоформних респіраторних симптомів у дітей в залежності від віку, статі і місця проживання.

3. Дослідити рівні вітаміну Д (25-ОНД3) в сироватці крові у дітей шкільного віку з органічними захворюваннями та з соматоформними розладами дихальної системи і оцінити їх значення в перебігу захворювання.

4. Оцінити роль нейротрансмітерів (серотоніну, ГАМК) в сироватці крові у дітей шкільного віку з органічними захворюваннями та соматоформними розладами дихальної системи в перебігу захворювання.

5. Дослідити кореляційні зв'язки між рівнями нейротрансмітерів, вітаміном Д3 та афективними розладами у дітей шкільного віку з органічними захворюваннями дихальної системи та соматоформними респіраторними розладами.

6. Дослідити поліморфізми рецептора 2С серотоніну (HTR2C) у дітей шкільного віку з пульмонологічною патологією, а також їх кореляційні зв'язки з метаболізмом серотоніну та розвитком емоційних порушень.

*Об'єкт дослідження:* органічні та соматоформні розлади дихальної системи у дітей шкільного віку, асоційовані з афективними станами.

*Предмет дослідження:* клініко-психологічний стан дітей з захворюваннями дихальної системи, вітамін Д, нейротрансмітери, поліморфізм рецептора гена 2С серотоніну (HTR2C) .

*Методи дослідження:* клінічні, соціологічні, психологічні, лабораторні:

загально-клінічні, імунохроматографічний метод для визначення рівня ГАМК, імуноферментний аналіз для визначення рівнів серотоніну та вітаміну Д в сироватці крові, генетичний - для визначення алельного та нуклеотидного поліморфізмів гена-рецептора серотоніну - HTR2A C102T (rs6313), статистичні методи.

**Наукова новизна дослідження.** Отримано нові дані щодо визначення частоти афективних станів у дітей шкільного віку з органічними і соматоформними розладами дихальної системи. Так, середнього і високого ступеню важкості особистісну тривожність (ОТ) виявлено у 96,9 % осіб. Високу реактивну тривожність (РТ) виявлено у 87,7 % дітей.

Вперше показано, що найбільша кількість тяжкої особистісної тривожності спостерігалась у підгрупі дітей з соматоформними розладами - у 29 (65,9 %) осіб, що в 1,9 рази частіше, ніж у дітей з бронхіальною астмою (95% ДІ: 0,01 – 6,8;  $p < 0,05$ ), та в 3,1 разів частіше, ніж в підгрупі дітей з позалікарняною пневмонією (95% ДІ: 5,1 – 12,7;  $p < 0,0001$ ). В той же час реактивна тривожність найбільш вираженою була у дітей з бронхіальною астмою -  $39,1 \pm 8,7$ , що значимо перевищувало базальний показник у дітей з пневмоніями -  $34,1 \pm 5,8$  (95% ДІ: 1,8 – 8,2;  $p < 0,002$ ).

Вперше показано, що тяжкого ступеню особистісну тривожність в 1,5 рази частіше виявляли у дітей віком 15-17 років (52,7 %), в той час як тяжкого ступеню реактивну тривожність в 2,2 рази частіше виявляли у дітей віком 10-14 років (29,9 %), ніж у дітей старшого підліткового віку. Тяжкий ступінь як особистісної так і реактивної тривоги майже в 2 рази частіше виявляли у дівчаток, порівняно з хлопчиками.

У 52,6 % дітей з захворюваннями дихальної системи виявлено різного ступеню важкості депресивні розлади зі значним переважанням у дівчаток, у дітей віком 10-14 років (43,5 %) та в підгрупі дітей з соматоформними респіраторними розладами (у 53,6 %), у порівнянні з дітьми хворими на бронхіальну астму (95% ДІ: 6,5 - 15,5;  $p < 0,0001$ ) та у дітей з пневмоніями (95% ДІ: 3,2 – 12,0;  $p < 0,0009$ ), що свідчить про більшу схильність дітей раннього

підліткового віку до розвитку депресивних розладів.

Вперше проведено дослідження рівнів нейротрансмітерів (серотоніну і ГАМК) та вітаміну Д (25ОНD3) у дітей шкільного віку з соматоформними і органічними захворюваннями дихальних шляхів.

Виявлено достовірний зворотній і помірний кореляційний зв'язок між значеннями за шкалою STAI (особистісна тривожність) та шкалою якості життя (PQ-LES-Q) та достовірний зворотній і сильний кореляційний зв'язок між значеннями шкали CDI і шкалою якості життя (PQ-LES-Q), що свідчить про важливе значення емоційних розладів на якість життя дітей з респіраторною патологією.

Встановлено, що рівень вітаміну Д в сироватці крові у дітей з пульмонологічною патологією був найнижчим саме в підгрупі хворих з соматоформними респіраторними симптомами ( $17,2 \pm 4,5$  нг/мл), порівняно з дітьми контрольної групи (95% ДІ, 0,2-8,0 нг/мл,  $p < 0,04$ ). У дітей з бронхіальною астмою він був достовірно вищим ( $26,1 \pm 8,1$  нг/мл), порівняно з дітьми контрольної групи ( $21,3 \pm 9,7$  нг/мл) (95% ДІ, 0,2-9,4 нг/мл,  $p < 0,04$ ) та з дітьми груп порівняння, що може свідчити про порушення його метаболізму в даній когорті дітей.

У дітей з респіраторною патологією вперше проведено дослідження рівнів нейротрансмітерів - серотоніну і гама-аміномасляної кислоти і виявлено, що рівень серотоніну в сироватці крові у хворих дітей був в 1,9 разів нижчим, ніж в контрольній групі (95% ДІ, 0,27-0,73 мкмоль/л,  $p < 0,0001$ ). Найнижчий рівень серотоніну визначався у хворих на бронхіальну астму, що в 2,5 рази нижче, ніж у дітей контрольної групи (95% ДІ, 0,40-0,93 мкмоль/л,  $p < 0,0001$ ).

Вперше виявлено сильний і зворотній зв'язок між рівнями серотоніну і ГАМК у дітей з пульмонологічною патологією, що підтверджується рівнянням регресії ( $y = 0,7673 x + 0,9496$ ), коефіцієнтом детермінації ( $R^2 = 0,5963$ ) та коефіцієнтом кореляції, де  $r$  становить 0,77 (95% ДІ для  $r$ , 0,0233 до 0,9668,  $p < 0,02$ ). Зростання показників серотоніну супроводжується зниженням рівнів ГАМК і навпаки. У дітей з бронхіальною астмою зниження показника

серотоніну супроводжується зниженням рівня ГАМК, що може свідчити про виснаження гальмівної нейротрансмітерної дії в даній когорті дітей.

Вперше проведено дослідження алельного поліморфізму рецептора гена серотоніну (HTR2C), як предиктора схильності до емоційних порушень у дітей шкільного віку з органічними та соматоформними розладами дихальних шляхів. Виявлено, що у дітей із соматоформними респіраторними симптомами алельний T/T поліморфізм серотонінового рецептору HTR2A C102T (rs6313) з низькою експресією серотоніну зустрічається у 5 разів частіше, а у дітей з бронхіальною астмою – в 5,5 разів частіше, ніж у здорових дітей та у дітей з пневмоніями - (95% ДІ: 0,13 - 10,5;  $p < 0,045$ ) та (95% ДІ: 0,26 - 14,7;  $p < 0,05$ ), тобто алель T гена – рецептора серотоніну 5-HTR2A C102T є фактором ризику що до розвитку соматоформних респіраторних розладів та важчого перебігу бронхіальної астми у дітей, в той час як алель C має протективний ефект.

Вперше проведено дослідження асоціативних зв'язків між алельним поліморфізмом T102C (rs6313) гена рецептора серотоніну HTR2A та емоційним станом дітей з респіраторною патологією. Встановлено, що у дітей – носіїв алеля T/T, спостерігається найвищий рівень особистісної тривоги ( $46,9 \pm 8,9$  балів), в той час як у носіїв алеля C/C – найнижчий ( $41,6 \pm 8,5$  балів) (95% ДІ: 0,13 - 10,47,  $p < 0,045$ ).

Встановлено, що в обстежених дітей – носіїв T/T алеля мало місце достовірне зниження рівня серотоніну, у порівнянні з носіями алеля C/C (95% ДІ, 0,084-0,656,  $p < 0,012$ ).

Доведено, що гомозиготний варіант алеля T/T гена рецептора серотоніну HTR2A є маркером низької стресостійкості та високої схильності до виникнення тривоги ( $p = 0,021$ ), а також предиктором коморбідності бронхіальної астми з гіпервентиляційним соматоформним розладом. Носії алеля C/C гена рецептора серотоніну резистентні до розвитку афективних та соматоформних розладів у дітей з респіраторною патологією.

**Практичне значення отриманих результатів.** Проведені клінічні, психопатологічні та генетичні дослідження дозволили отримати нові дані щодо

частоти розвитку афективних станів у дітей шкільного віку з органічними і соматоформними розладами дихальних шляхів. Отримані результати проведеного дослідження дозволять оптимізувати патогенетичну терапію захворювань дихальної системи у дітей.

Проведений аналіз проявів і частоти виникнення афективних станів у дітей шкільного віку з захворюваннями органів дихання на основі впровадження простих, адаптованих до віку дітей, методик допоможе лікарям первинної ланки провести диференційну діагностику соматоформних і органічних захворювань дихальних шляхів і своєчасно скерувати дитину до дитячого психолога або психіатра для призначення патогенетичної терапії.

Дослідження рівнів вітаміну Д, нейротрансмітерів, зокрема, серотоніну, та поліморфізмів рецептора гена серотоніну (HTR2C) у дітей з хворобами органів дихання дозволить визначати стресостійкість дитини, її схильність або резистентність до розвитку соматоформних і афективних розладів, сприятиме оптимізації їх комплексної терапії.

**Впровадження результатів дослідження.** Результати дослідження впроваджено в практику дитячих лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я Хмельницької, Вінницької, Чернівецької області, а також у педагогічний процес кафедр педіатрії, дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, кафедри дитячих і підліткових захворювань Національного університету охорони здоров'я України 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 КНП «ХОДЛ» ХОР, а також 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 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: «Вплив вітаміну Д на перебіг органічних захворювань легень у дітей шкільного віку», XXIII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання), 15-17 вересня 2021 року м.Київ; «Про рівні вітаміну D у вибірковій когорті дітей шкільного віку з позагоспітальною пневмонією», X з'їзд інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці», 6-7 жовтня 2021 року, м. Суми; «Депресивні і соматоформні розлади у дітей шкільного віку в умовах пульмонологічного відділення», XXIV Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання), вересень 2022 року; «Емоційні розлади у дітей з хворобами дихальної системи», науково-практична конференція «Інфекційні та паразитарні хвороби: особливості діагностики та лікування», 6-7.10.2022 року, м. Київ; «Хвороби дихальної системи у дітей та їх зв'язок з емоційними розладами», Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці інфекцій, які передаються кліщами», 11-12 жовтня 2022 року м. Тернопіль; «Генетичні особливості реагування на стрес у підлітків Подільського регіону», наукова конференція співробітників ВНМУ «Наука в період війни», Вінниця, 19 травня 2023 року; «Зв'язок поліморфізму T102C (rs6313) гена рецептора серотоніну HTR2A з розвитком депресивних розладів у дітей з соматоформною вегетативною дисфункцією дихальної системи», VI науково-практична

конференція з міжнародною участю «Психосоматична медицина: наука та практика», 02-03 листопада 2023 року, м. Київ.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових робіт, з них 2 статті в журналах, які включені у наукометричну базу SCOPUS (зарубіжні видання - 1), 3 статті, опубліковані в журналах, затверджених ВАК України, 6 тез, які надруковані в збірниках матеріалів зарубіжних міжнародних науково-практичних конференцій.

Фрагменти дисертації захищені науковими впровадженнями досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 9) Київ, 2023:

1.Реєстр No 77/9/23 “Оптимізація патогенетичної терапії дітей з органічними та функціональними розладами дихальної системи”, С.114-115.

2.Реєстр No 78/9/23 “Діагностика емоційних порушень у дітей з органічними захворюваннями та соматоформними розладами дихальної системи”, С.115-116.

**Обсяг і структура дисертації.** Робота викладена українською мовою на 185 сторінках тексту і складається із вступу, огляду літератури, методів досліджень і 3 розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій. Дисертація ілюстрована 18 таблицями, 29 рисунками і клінічним прикладом. Бібліографічний показник включає 201 першоджерел літератури (77 – кирилицею та 124 – латиницею).



**РОЗДІЛ 1****ЕТИОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ ВИНИКНЕННЯ ТА ПЕРЕБІГ  
АМБУЛАТОРНИХ ПНЕВМОНІЙ, БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА  
СОМАТОФОРМНИХ РЕСПІРАТОРНИХ РОЗЛАДІВ У ДІТЕЙ,  
АСОЦІЙОВАНИХ З АФЕКТИВНИМИ СТАНАМИ  
(аналітичний огляд літератури)**

В структурі захворюваності дітей віком від 0-17 років хвороби дихальної системи займають перше рангове місце і складають біля 66,7% [44, 48, 67]. За перші десять років XXI століття кількість захворювань бронхолегеневої системи у дітей зростає майже в 3,6 рази, переважно за рахунок гострих та рецидивуючих запальних процесів верхніх і нижніх дихальних шляхів [48]. В Україні, за даними офіційної медичної статистики, захворюваність на бронхіальну астму за останнє 10-річчя збільшилася в 1,6 разів [48].

**1.1. Етіологія та епідеміологія соматоформних розладів, бронхіальної астми та амбулаторних пневмоній, асоційованих з афективними станами, у дітей шкільного віку.**

Алергічні захворювання відносяться до індикаторів здоров'я населення, які регламентовані Європейським регіональним бюро ВООЗ в рамках стратегії «Здоров'я для всіх». Зростання поширеності бронхіальної астми, що належить до найбільш частих та тяжких по перебігу алергічних захворювань, серед населення, в тому числі і серед дітей, вказує на необхідність подальших фундаментальних досліджень механізмів патогенезу, та на їх основі розробки нових лікувальних та профілактичних програм що до контролю над захворюванням [31, 46].

Бронхіальна астма є одним із найпоширеніших захворювань, що входить до так званої Holy Seven, тобто, психосоматозів дитячого віку і

супроводжується вираженими тривожними реакціями, які посилюються зі зростанням тяжкості перебігу захворювання та зменшується з посиленням її контролю [6, 84, 86].

Литвинець Л.Я. і співав. (2019) вказують, що найбільш значний вклад у розвиток бронхоспазму відводиться холінергічному компоненту внаслідок підвищення центрального вагусного тонусу інактивації холінергічних рефлексів. Саме тому визначення стану вегетативної нервової системи та особливостей її реакції в залежності від ступеня тяжкості бронхіальної астми відкриває нові можливості у патогенетичному розумінні недуги та можливості контролю над захворюванням [62].

Бронхіальна астма залишається актуальною проблемою педіатрії, що в першу чергу пов'язано із прогресивним зростанням її поширеності в багатьох країнах світу [21, 31, 72].

Епідеміологічні дослідження останніх років свідчать, що поширеність бронхіальної астми в дитячій популяції становить від 5 до 10%, а рівень смертності дітей від астми складає 3,0:1 000000 (Центр контролю і профілактики захворювань (Global initiative for chronic obstructive lung disease, 2017) [31, 61].

Експерти Global Initiative for Asthma (GINA) вважають, що бронхіальна астма є неоднорідним захворюванням, яке зазвичай характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів. Воно визначається наявністю таких симптомів як хрипи, задишка, сухість і кашель, що змінюються з плином часу та за інтенсивністю разом із обмеженням потоку повітря [129, 130].

Напади або загострення бронхіальної астми впливають на якість життя дитини та батьків, часто є причиною пропусків школи та госпіталізацій, іноді навіть смертельних випадків [5, 6]. Особливо важким є атопічний фенотип бронхіальної астми, на що вказує Колоскова О.К. із співав. (2019) [46].

Саме ступінь контролю над бронхіальною астмою у значній мірі визначатиметься ступенем впливу на імунологічні механізми розвитку недуги [62].

На сьогодні наукові роботи лише констатують факти наявності психоемоційних порушень та негативних когнітивних змін у хворих на бронхіальну астму дітей [30, 31, 46, 62].

Негоспітальна пневмонія є однією з найактуальніших проблем сучасної дитячої пульмонології. Її небезпека зумовлена високою дитячою смертністю та різноманітністю етіології: це захворювання можуть викликати віруси, бактерії та гриби. Попри те, що більшість випадків негоспітальної пневмонії у дітей зумовлені діяльністю хвороботворних бактерій, і вона піддається лікуванню антибактеріальними препаратами, все ж за даними ВООЗ, лише у третини випадків пацієнти отримують ефективні лікарські засоби. [15, 16, 19, 94].

В останні роки, за статистикою МОЗ України та ВООЗ, на гострі позашпитальні пневмонії в Україні щороку хворіють від 90 тис. до 140 тис. дітей [67, 69].

Гіпоксія, яка супроводжує рецидивуючі та хронічні захворювання легень, викликає нейро-психологічні порушення; останні, в свою чергу, поглиблюють соціальну дезадаптацію, що знижують якість життя дітей.

За даними сучасної літератури, питання функціональних зв'язків між психологічним статусом та особливостями дихання у дітей практично не вивчалися [48, 66, 163].

Соматоформні розлади являють собою групу психогенних станів, при яких психічні порушення маскуються за соматовегетативними симптомами, що нагадують соматичне захворювання, але при цьому не виявляється ніяких органічних змін [27, 28, 34, 45, 61, 163].

Дані розлади можуть втягувати всі системи організму, але найбільш часто втягується серцево-судинна, дихальна системи і шлунково-кишковий тракт, появляється синдром хронічного болю у вигляді алтралгій, фіброміалгій, головного болю [27, 28, 82, 119, 144, 157, 162, 181].

Серцево-судинна система завжди першою реагує на стресову ситуацію, в першу чергу зміною частоти серцебиття, зміною артеріального тиску, але візуальні симптоми відсутні, в той час як симптоми респіраторних психогенних

розладів (шумне дихання, зміна голосу, кашель, вздохи і ін.), навпаки, завжди видимі і легко фіксуються, тобто, респираторні симптоми є дуже помітним емоційним забарвленням душевного стану людини [24, 180]. Виділяють чотири основні психогенні розлади дихання:

- Гіпервентиляційний синдром;
- дисфункція голосових зв'язок;
- психогенний кашель;
- вокальні тіки.

Гіпервентиляційний синдром (синдром Да Коста, hyperventilation syndrome – HVS) вважається найбільш розповсюдженим соматоформним розладом дихання, головною ознакою якого є відчуття дитиною утрудненого дихання. Частота синдрому Да Коста у дорослого населення складає 5-10 %, розповсюдженість в дитячій популяції не вивчена, але є дані, що ГВС зустрічається у 18,6 % дітей, у яких бронхіальна астма не була діагностована, та у 55 % дітей, які мали діагноз бронхіальної астми [74].

За даними літератури, вказана патологія зустрічається у всіх вікових групах, крім дітей перших років життя. В осіб жіночої статі дані розлади зустрічаються частіше, в порівнянні з чоловіками, і це співвідношення складає 3:1. Частіше ГВС маніфестує в шкільному віці і протягом тривалого часу виявляє риси поведінкової задишки. Основними етіологічними факторами ГВС є тривожно-депресивні розлади різного ступеню вираженості [41, 55, 66].

Актуальність проблеми ГВС здебільшого визначається не тільки його поширеністю, а ще й тим, що практичні лікарі недостатньо обізнані щодо його основних клінічних проявів, принципів діагностики і методів лікування. Не виявлений ГВС стає приводом для численних консультацій багатьох спеціалістів різного фаху, непотрібних високовартісних досліджень та неадекватної терапії. Серед батьків, які звертаються до спеціалістів з нетрадиційних методів лікування, дуже велику кількість складають родичі дітей, хворих на ГВС [74].

Дотепер є певні труднощі щодо дефініції ГВС. У непростій історії

вивчення порушень регуляції дихання для цього пропонувалися різні назви: синдром Да Коста, дихальний невроз, нейрогенна гіпервентиляція, нейрореспіраторний синдром, нестійке дихання, поведінкова задишка (behavioural breathlessness) та ін. У клінічну практику починає впроваджуватися поняття «дисфункціональне дихання» (dysfunctional breathing). Цей синдром входить в коло діагностичних проблем хворих з так званою незрозумілою (clinically unexplained dyspnea) задишкою. Ще в 1984 р. у Саутгемптоні (Велика Британія) було опрацьовано узгоджене визначення ГВС: це синдром, який характеризується низкою соматичних симптомів, спричинених фізіологічно неправильною гіпервентиляцією та зазвичай відтворених у цілому довільною гіпервентиляцією [55, 74].

Основним клінічним проявом ГВС є дихальний дискомфорт у вигляді відчуття незадоволеності вдихом, яке хворі описують як нестачу повітря і навіть задуху. Характерні часті вздохи і зівота, на які вказують самі діти або їх батьки, вчителі і ін. Постійне бажання робити глибокі вдихи приводить до розвитку гіпокапнії, що супроводжується головокружінням, раптовою появою слабкості, синкопальних станів [86, 111].

Поряд з класичними проявами ГВС, спостерігаються і інші симптоми, характерні для психовегетативного синдрому: біль в області серця, серцебиття, нудота, головний біль, головокружіння, тремор кінцівок, підвищений гіпергідроз. Психічні розлади проявляються немотивованою тривогою, відчуттям страху і невпевненістю в собі. З однієї сторони, вони є частиною клінічних симптомів поряд з іншими скаргами, з іншої – являють собою емоційно неблагоприємний фон, на якому виникає гіпервентиляційний синдром. Гіпервентиляційний криз завше виникає при наявності «глядачів» і не виникає під час сну, як більшість соматоформних розладів [40, 41, 177, 183].

Дисфункція голосових зв'язок (vocalcordsdysfunction – VCD) являє собою синдром, який характеризується пароксизмами обструкції голосової щілини в результаті парадоксального змикання голосових зв'язок, головними симптомами якого є задишка і шумне дихання. Захворювання частіше

зустрічається у дітей і осіб молодого віку і характеризується функціональними розладами. Головне місце в патогенезі дисфункції голосових зв'язок займає виключно ларингоспазм. В анамнезі у таких пацієнтів часто спостерігаються психологічні відхилення. Привертає увагу невідповідність між задовільним загальним станом пацієнта і наявністю високого ступеню задишки. При цьому при відволіканні уваги дитини не спостерігається зміни голосу та відсутність скандованої мови. При огляді у таких пацієнтів спостерігаються певні ознаки диспноє - участь верхнього плечового поясу та яремної ямки в акті дихання [24, 100, 110, 183].

Дисфункція голосових зв'язок поділяється за принципом «причина-зв'язок» - на психогенну (psychogenic VCD), фізичного зусилля (exercise-induced VCD) і іритативну (irritant VCD) Важливо, що при всіх варіантах VCD спостерігається змикання голосових складок в момент вдиху. Напади задухи зазвичай виникають в результаті будь-якого стресового подразника. [24, 110, 183].

Дисфункція голосових зв'язок фізичного навантаження, як наслідок інтенсивних фізичних навантажень, в результаті ідивідуальної зниженої толерантності пацієнта до фізичної напруги. Слід пам'ятати, що при HVS толерантність до фізичного навантаження не порушена і часто задишка зникає або зменшується при виконанні дитиною простих фізичних зусиль (присідання 10-15 разів, читання вірша, співи), відбувається ніби як переключення уваги. Навпаки, VCD фізичного зусилля легко спровокувати у пацієнта, запропонувавши йому піднятися на 3-й поверх [7, 22, 24, 41].

Іритативний варіант дисфункції голосових зв'язок виникає як реакція на різкий запах – подразнення нюхових рецепторів (наприклад, дим сигарет, запах бензину, духів), в результаті подразнення смакових рецепторів хімічними речовинами (наприклад, кислі напої, солені продукти) або механічного подразника гортані (наприклад, при синдромі постназального затікання слизу при синуситах, гастроєзофагеальній рефлюксії хворобі) [7, 24, 100].

Психогенна дисфункція голосових зв'язок виникає без чіткого зв'язку з

фізичним навантаженням, дією запахів чи хімічних речовин, хоча всі ці триггери можуть мати місце. Приступи задухи зазвичай виникають в результаті будь-якого стресового подразника, наприклад, екзамену, виступ перед аудиторією, звичайне зауваження вчителя. Даний варіант VCD у дітей є самим непередбачуваним, тяжким по клініці і прогностично неблагоприятним що до трансформації в психіатричну патологію [7, 100, 110, 154].

Клінічні симптоми, характерні для VCD, це задуха; візінг; зміна голосу; «ларингітний» кашель. VCD може існувати ізольовано або паралельно з бронхіальною астмою, або імітувати бронхіальну астму [24, 154].

Психогенний кашель (*habit cough, psychogenic cough*) являє собою раптовий, короткий, стереотипний неконтрольований або частково контрольований кашель, який триває не менше 1 міс. Перебіг захворювання рецидивуючий. В осіб чоловічої статі психогенний кашель спостерігається в 4-6 разів частіше, ніж у жіночої [24, 45].

Психогенний кашель, як правило, виникає у емоційно лабільної дитини після перенесеного захворювання респіраторного тракту, коли після одужання у пацієнта зберігається кашель в денний час доби, із збільшенням його частоти у другій половині дня і відсутності вночі. Підвищена тривожність мами, концентрація і увага на респіраторні симптоми можуть бути причиною закріплення кашльового рефлексу в дитини. Повторні респіраторні інфекції, ймовірно, у більшості випадків є пусковим механізмом психогенного кашлю [69].

Дітям з психогенним кашлем властиві загальні психоемоційні особливості. Найчастіше це розвинені і розумні діти, які мають безліч занять, захоплень і піддаються численним навантаженням у школі та в позаурочний час. Для них характерні підвищена емоційна чутливість, демонстративність поведінки, ранимість і гостра реакція на критику. У колективі вони, як правило, мають проблеми з однолітками, їм важливі оцінка і ставлення до них інших людей. Ці діти часто розцінюються оточуючими як горді, вперті і незговірливі. Часто в них спостерігаються скарги на біль в серці, порушення ритму, відчуття

тривоги і страху, а також інші прояви вегетативної дисфункції [69].

Основні клінічні характеристики психогенного кашлю:

- постійний, нав'язливий сухий кашель;
- відсутність кашлю під час сну;
- характер кашлю стереотипний (не міняється протягом дня, тижня або місяця);
- може виникати або посилюватись в стресових ситуаціях;
- частіше має добову і сезонну залежність, посилюється в вечірній час і в осінне-зимовий період;
- відсутність ефекту від  $\beta_2$ -агоністів, деконгестантів і протикашльових засобів;
- кашель не посилюється при інтенсивному фізичному навантаженні;
- при швидкій розмові, читанні віршів зменшується або зникає;
- не супроводжується симптомами ураження респіраторної системи;
- відсутні хрипи над легенями.

У пацієтів з психогеним кашлем нерідко відмічається гіпервентиляційний синдром, що проявляється глибокими вздохами, зівотою. Часто є скарги на біль в серці, порушення ритму, відчуття тривоги і страху, а також інші прояви вегетативної дисфункції [25, 27, 28, 38, 155].

Вокальні тики (phonic tics) – тикозні розлади респіраторної системи у вигляді покашлювання, сопіння, кряхтіння, писку, гавкоту, смоктальних звуків або крику. Вокальні тики являють собою варіант психогенного кашлю, де кашель, як симптом, заміщається звуковими феноменами. Вони поділяються на прості і складні [7, 18, 23, 24].

Найчастіше тики з'являються у дітей у віці від 2 до 17 років, середній вік – 6-7 років. Частота виникнення в дитячій популяції становить 6-10 %. У більшості дітей (96 %) тики виникають до 11 років і найчастіше проявляються кліпанням очима. У 8-10 років можуть з'явитися вокальні тики, які становлять



приблизно третину випадків усіх тикових розладів і виникають як самотійно, так і на тлі моторних порушень. Зазвичай початковими проявами вокальних тіків є шмигання носом та покашлювання. Для захворювання характерним є наростаючий перебіг з піком прояву у 10-12 років, потім відзначається зменшення симптоматики. У віці 18 років приблизно у 50% пацієнтів тіки зникають. Є дані, що у дітей, в яких тіки виникли в період між 6-8 роками, перебіг хвороби має більш благоприємний перебіг [18, 24].

За даними Мороз Г.З і співав. (2017), у жінок тривожні розлади зустрічаються достовірно частіше, ніж в осіб чоловічої статі ( $27,1 \pm 5,34$   $6,3 \pm 4,3\%$ , відповідно,  $P < 0,05$ ).

На сучасному етапі проблема афективних станів, зокрема депресивних розладів, у підлітків зберігає свою актуальність. Саме нерозпізнані маски соматизованої депресії у дітей ведуть до розвитку шкільної дезадаптації, до аутоагресивних вчинків [32, 35, 36, 49, 75, 139, 166].

Навіть при нормалізації стресової ситуації застійне емоційне збудження не послаблюється, а через постійну активацію центрів вегетативної нервової системи змінює роботу внутрішніх органів і систем, погіршує системний і центральний кровотік. Клінічно при цьому відмічається психовегетативний синдром – симптомокомплекс, що поєднує соматовегетативні розлади (первинний головний біль, слабкість, підвищену втомлюваність, функціональні розлади ШКТ, гіпервентиляційні розлади, лабільна гіпер- або гіпотензія, функціональні порушення ритму серця, нейрогенний сечовий міхур тощо), тривожність і інсомнію [7, 72, 73].

Оскільки тривога часто трансформується у безліч соматичних симптомів, що імітують дисфункцію різних органів та систем, такі соматичні прояви тривоги прийнято називати соматоформними розладами, рання діагностика яких має важливе значення, оскільки більшість з них спричиняє страждання дитини та перешкоджає їх соціальній адаптації [187, 86].

Патогенез тривожних розладів не є результатом дисфункції однієї нейромедіаторної системи, а відображає виникнення системного регуляторного

дисбалансу різних нейромедіаторів на самих різних рівнях структурно-функціональної організації. Ключове місце у формуванні дисбалансу займає стан ГАМК-ергічної системи з порушенням ЦНС, серотонін-, катехоламін- та пептидергічної системи і механізму адаптації [71, 141].

## **1.2. Генетичні та метаболічні предиктори формування соматоформних розладів, бронхіальної астми і амбулаторних пневмоній, асоційованих з афективними станами, у дітей шкільного віку.**

Розвитку соматоформних розладів сприяють різні тригерні фактори. Серед них особлива роль належить вітаміну Д, оскільки останній приймає участь в синтезі серотоніну з дофаміну [145].

Вітамін Д по своїй природі є гормоном з фізіологічною функцією, яка далеко виходить за рамки своєї класичної ролі в обміні кальцію і кісткового метаболізму. Враховуючи широке розповсюдження утворення рецепторів вітаміну Д і наявності ферменту, який активізує даний вітамін (1 $\alpha$ -гідроксилази) в головному мозку, з'явилась цікавість до вивчення його ролі в діяльності імунної системи, противірусної дії [149, 193, 195].

Важливим є відкриття антиоксидантних, протизапальних, пронеурогенних та нейромодулюючих властивостей вітаміну Д, які сприяють його антидепресивному та анксиолітичному ефектах. Однак клінічних досліджень, які оцінюють ефективність добавок вітаміну Д у лікуванні депресії та тривоги, все ще мало, а їхні результати часто суперечливі [70].

Дефіцит вітаміну Д може стати причиною сезонних афективних розладів, що супроводжується відчуттям втоми, пригнічення, безсонням, збільшенням маси тіла, що частіше і діагностується в зимовий період. Вітамін Д регулює роботу гена ключового фермента біосинтезу таких нейромедіаторів, як адреналін, норадреналін, дофамін (допамін), серотонін і  $\alpha$ -аміномасляна кислота (ГАМК). При дефіциті вітаміну Д міняються біологічні ритми людини і появляються порушення сну [20, 26].

Рецептор вітаміну Д - член сімейства ядерного рецептора, був виявлений у великої кількості клітин імунної системи, особливо при активації таких клітин, як макрофаги, Т- і В-лімфоцити. Активація рецептора вітаміну Д на дендритних клітинах модулює толерантність цих антиген-презентуючих клітин під час адаптивних імунних реакцій. Опосередкована Т-хелперами 2-го типу (Th2) клітинна відповідь посилюється не тільки інгібуванням Th1, але також внаслідок зміщення балансу в бік Th2, при цьому зазначено ефект вітаміну Д на диференціацію наївних Т-клітин в Th2-клітини. У деяких дослідженнях припускають, що дефіцит вітаміну Д сприятиме домінуванню Th2-реакції [4, 71].

Існують багаточисельні підтвердження того, що в імунних, епітеліальних клітинах організму, кістковій тканині, в ендотелії судин, паратиреоїдних залозах, в слизовій оболонці кишківника  $25(\text{OH})\text{D}_3$  конвертується в  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  за допомогою ізоферменту цитохрому Р-450 СYP27A1 і мітохондріального ензиму СYP27B1. Вважають, що ренальна продукція  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  направлена на виконання ним «класичних» функцій вітаміну Д, а екстраренальна — на реалізацію інших біологічних ефектів. Встановлено, що низький рівень забезпеченості вітаміном Д асоціюється з ризиком розвитку інфекційних, серцево-судинних, аутоімунних, алергічних захворювань, хвороб ШКТ та психічних порушень [105, 121, 192, 199].

Низькі рівні в крові вітаміну Д пов'язані з підвищеним ризиком розвитку приступів астми у дітей і дорослих, які хворіють на бронхіальну астму. Були проведені декілька клінічних досліджень з метою перевірити профілактичну дію вітаміну Д що до розвитку рецидивів і покращення контролю симптомів бронхіальної астми у дітей і дорослих. Однак результати досліджень з науковообґрунтованими варіантами дизайну (програми досліджень) не були раніше оцінені і узагальнені. Вітамін Д, вірогідно, забезпечує захист від тяжких приступів астми [20, 88, 95, 196, 101, 102, 174].

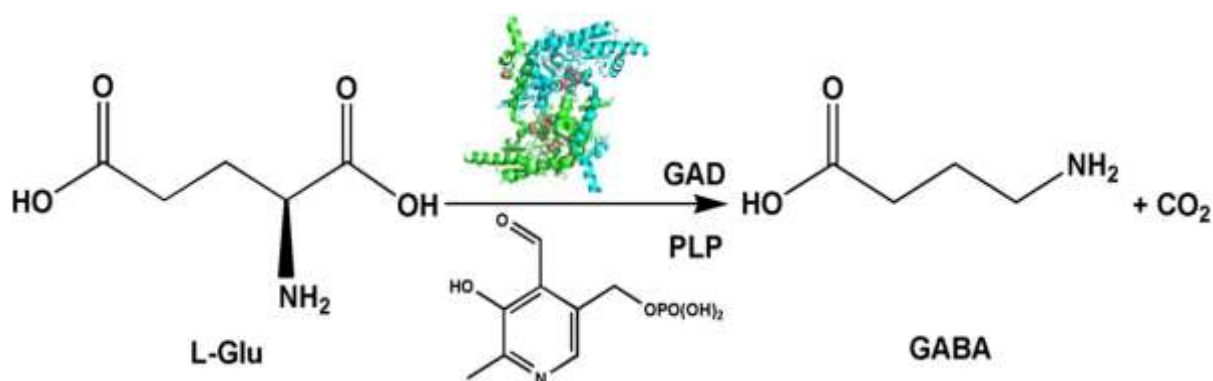
Рецептори вітаміну Д (VDR — vitamin D receptor) присутні більше, ніж в 38 органах і тканинах організму, забезпечуючи його плейотропний ефект. В цих

тканинах-мишенях VDR функціонують як в ядрах клітин — в якості фактора, що впливає на транскрипцію біля 3% всього людського геному, так і в плазматичних мембранах в якості модулятора експресії генів і активності цілого ряду важливих фізико-хімічних і біохімічних процесів [77, 71, 80].

Одна з важливих функцій вітаміну Д в організмі – стимуляція вироблення природних антибіотиків – каталіцидину і дефензину – 2 [80, 192, 193, 197], а також попереджує надлишкову запальну реакцію шляхом зниження синтезу прозапальних цитокінів і тому необхідний для боротьби з інфекційними хворобами [70, 127].

Було продемонстровано регулюючу роль вітаміну Д в процесах синтезу серотоніну з амінокислоти триптофан. Крім того, гіповітаміноз Д асоціюється з неповноцінним синтезом мелатоніну в шишковидній залозі, який є основним регулятором добового ритму всіх живих організмів. Під впливом мелатоніну підвищується вміст «позитивних» нейромедіаторів (ГАМК і серотоніну). Відомо, що зниження активності серотонінергічних механізмів може мати значення в патогенезі афективних розладів [104, 105, 118, 136].

*Гамма-аміномасляна кислота* синтезується в мозку з глютамінової кислоти шляхом її декарбоксилування (рис. 1.1).



**Рис. 1.1.** Синтез ГАМК з глютаму за участю глютамадекарбоксілази (GAD) та піридоксаль-5'-фосфату (PLP) як кофактору [98].

Нейромедіатор гамма-аміномасляну кислоту називають хімічним месенджером, який переносить, підсилює та врівноважує сигнали між

нейронами та іншими клітинами в організмі. Вони можуть впливати на різні фізичні та психологічні функції, зокрема на частоту серцебиття, сон, апетит, настрій та емоції [118]. ГАМК синтезується прямо в мозку та зв'язується з двома типами рецепторів на поверхні нейронів: ГАМК-рецепторами типів А та В [71].

Рецептори типу А є іонотропними: при зв'язуванні з ними ГАМК у мембрані нервової клітини відкривається іонний канал, і іони хлору спрямовуються у клітину, знижуючи її реактивність. Мембрана нервової клітини має потенціал спокою. Усередині клітини менше заряджених іонів, ніж зовні, і це створює різницю зарядів. Зовні перевага створюється хлором, кальцієм та натрієм, а всередині переважають іони калію та ряд негативно заряджених органічних молекул (рис. 1.2).

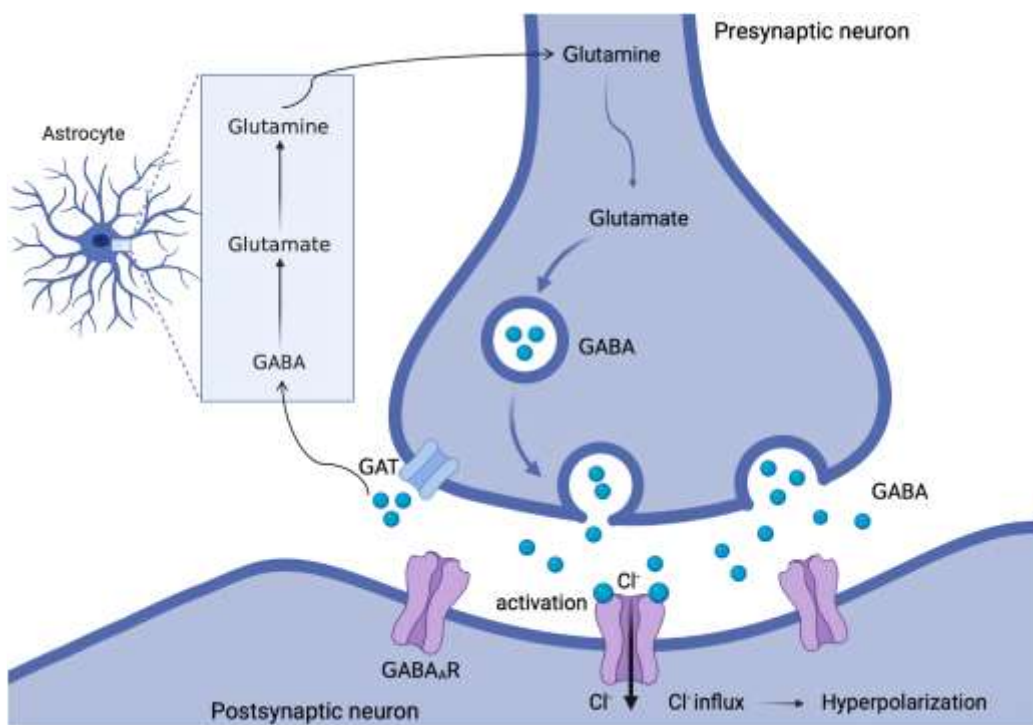
Отже, молекула ГАМК зв'язалася із рецептором іонного каналу. Іонний канал, що має досить складну будову, розкривається і починає пропускати всередину клітини негативно заряджені іони хлору. Під впливом цих іонів відбувається гіперполяризація мембрани, і клітина стає менш сприйнятливою до збуджуючих сигналів інших нейронів. Це перша і, мабуть, головна функція ГАМК – гальмування активності нервових клітин у нервовій системі [109, 118].

Рецептори типу В є метаботропними, тобто впливають на обмін речовин у клітині. Вони теж знижують рівень збудження в клітині, але роблять це повільнішими способами через систему G-білків. Рецептори цього типу допомагають клітині знизити чутливість до збудливих впливів через вплив на кальцієві та калієві канали [132].

ГАМК-ергічна система головного мозку за своєю будовою нагадує всі інші. Є ряд глибоко розташованих у мозку структур, звідки нервові волокна, які виділяють ГАМК, йдуть на інші частини нервової системи. Тому ГАМК є гальмівним нейромедіатором, який регулює багато процесів - від м'язового тону до емоційних реакцій [39, 118, 184].

Однак гальмівним медіатором ГАМК стає лише у зрілому мозку. У нервовій системі, що розвивається, ГАМК-ергічні нейрони можуть справляти

збудливу дію на клітини, також змінюючи проникність мембрани для іонів хлору.



**Рис. 1.2.** ГАМК синтезується з глутаміну, що зберігається в накопичувальних везикулах, і вивільняється в синаптичну щілину з пресинаптичних нейронів. Звільнений ГАМК може зв'язуватися з рецепторами ГАМК постсинаптичних нейронів, що спричиняє входження в клітину іонів хлору з розвитком гіперполяризації мембрани. GAT (транспортер ГАМК) очищає ГАМК із синаптичної щілини і переносить її проти градієнта концентрації назад в пресинаптичний нейрон або в а сусідній астроцит, де вона перетворюється через цикл Кребса в глутамат і, зрештою, глутамін, який в подальшому транспортується назад у пресинаптичний ГАМКергічний нейрон через транспортери збудливих амінокислот [109].

У незрілих нервових клітинах концентрація іонів хлору вища, ніж у навколишньому середовищі, та стимуляція рецепторів ГАМК призводить до виходу цих аніонів з клітини та подальшої депольоризації мембрани. Згодом дозріває основна збуджуюча система мозку - глутаматна, і ГАМК набуває ролі гальмівного (гіперполяризуючого мембрану) нейромедіатора. Іншим аспектом гальмівної дії ГАМК є вплив на емоційні процеси, зокрема на тривогу. Тривога

- це дуже широке поняття. У ньому укладені як і цілком здорові реакції людини на стресові впливи (іспит, темне підворіття, освідчення в коханні), так і патологічні стани (тривожні розлади в медичному значенні цього слова). Виходячи з положень сучасної психіатрії, можна сказати, що є нормальна тривога та тривога як хвороба. Тривога стає хворобою, коли вона заважає повсякденному чи професійному життю, блокуючи прийняття будь-яких рішень - навіть найнеобхідніших [17, 39, 118, 141, 184].

Кирилова Л.Г. і співав. (2017), які досліджували ГАМК у дітей з розладами аутистичного спектру з судомними пароксизмами, вказують що в них спостерігається низький рівень даного нейромедіатора, у порівнянні з контрольною групою дітей [17].

Клінічними проявами порушень обміну ГАМК є загальна затримка розвитку, гіпотонія, гіпорексія, РАС, судоми, атаксія, хореоатетоз, дистонія, міоклонус, страбізм, ністагм, ретиніт, блідість дисків зорових нервів, окорухова апраксія [17, 39, 141].

Серотонін – нейромедіатор, який відіграє роль гормону. Він знаходиться в різних відділах центральної нервової системи і основною його функцією є регуляція активності інших нейромедіаторів.

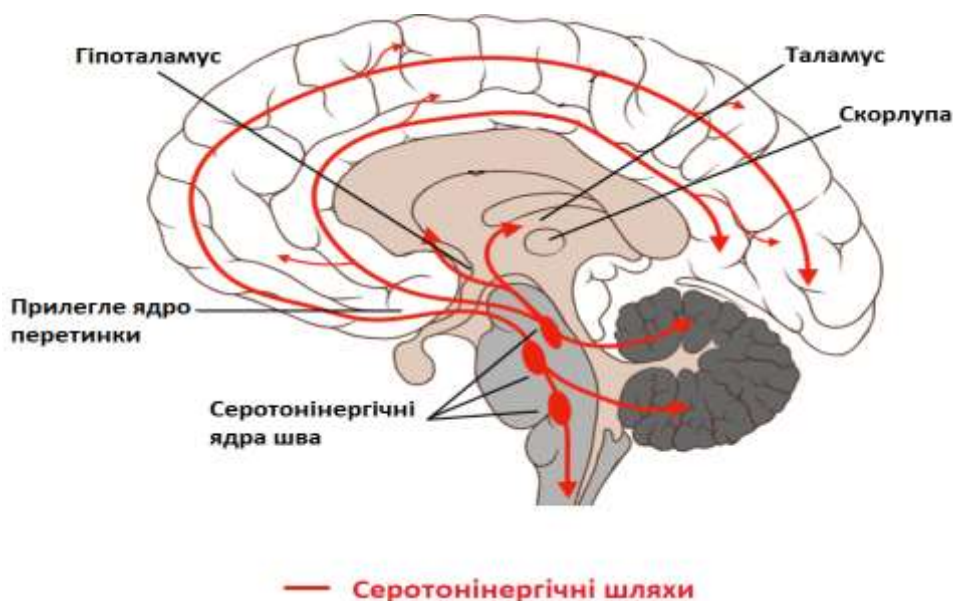
На рис. 1.3 відображено проекції найбільшого накопичення серотонінергічних клітин в головному мозку.

Серотонін є одним з найбільш важливих нейромодуляторів центральної нервової системи. Ця речовина продукується спеціалізованими серотонінергічними нейронами і регулює різноманітні процеси, які відбуваються в мозку. Він зв'язаний з емоційним станом, статевою поведінкою, добовими ритмами, підтримкою температури тіла, сприйняттям болю. Механізми, за допомогою яких серотонінергічна система регулює ці функції, ще мало вивчені. В будь-якому випадку серотонін надзвичайно важливий для нормального функціонування психіки, тому гени, що регулюють його активність, стали об'єктами пильної уваги дослідників [39, 109, 185].

Серотонін бере безпосередню участь у різних процесах, таких як

травлення, регуляція рівня тривоги та стресу, теплова регуляція тіла, сну, апетиту, настрою та статевого потягу [97, 185].

Він діє на людський організм через цілий ряд рецепторів. На теперішній час відомо про сім типів рецепторів серотоніну, 14 підтипів і ряд субпопуляцій. Одні з них володіють гальмівним ефектом (наприклад, 5-HT<sub>1</sub> і 5-HT<sub>5</sub>), інші – збуджуючим (наприклад, 5-HT<sub>2A</sub>), диференціюється за чутливістю до агоністів та антагоністів серотонінових рецепторів [2, 52, 99, 103, 171, 186].



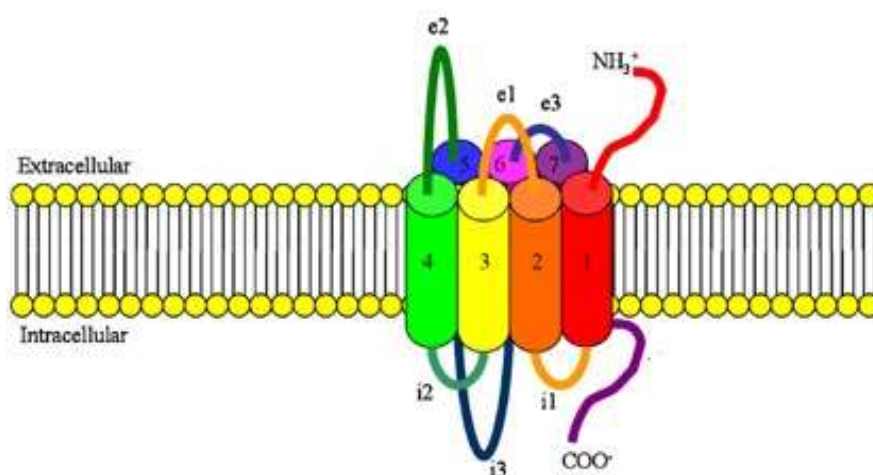
**Рис. 1.3.** Проекції серотонінергічних клітин у головному мозку [140].

Серотонінові рецептори належать до 11 класу (метаботропних), але розрізняються за характером метаболічних реакцій, що супроводжують їх стимуляцію: збудження 5-HT<sub>1</sub> рецепторів призводить через зв'язуючий N-білок трансдуктор до активації серотонін-чутливої аденілатциклази й зростання рівня АМФ; збудження 5-HT<sub>2</sub> рецепторів супроводжується зростанням у цитозолі концентрації іонів кальцію шляхом їхнього вивільнення з внутрішньоклітинних депо та активацією Ca-залежних біохімічних процесів [116, 138, 140].

На рис. 1.4 показано структуру рецептора гена серотоніну HTR<sub>2A</sub>, який локалізований на 13 хромосомі в положенні 13q14-q21 і складається з трьох екзонів і двох інтронів (рис.2).



Однонуклеотидна заміна Т (тимін) на С (цитозин) знаходиться в першому екзоні гена HTR2A в положенні 102 (rs6313). Цей поліморфізм пов'язаний з рівнем експресії гена: гомозиготний алель Т/Т призводить до зниження транскрипції 5-НТТ [2, 51, 148].



**Рис. 1.4.** Схематичне зображення рецептора 5-НТ2А, що показує розташування спіралей (пронумеровані 1-7), петлі (e1–3, i1–3) і хвосту (NH<sub>3</sub><sup>+</sup> і COO<sup>-</sup>). Модифіковано згідно M.A. Davies et al., 2006 [148].

Рецептор 5-НТ2А – головний збудливий підтип рецепторів серотоніну, який знаходиться в багатьох тканинах центральних і периферичних органів, має три підтипи рецепторів (5-НТ2А, 5-НТ2В і 5-НТ2С) через які впливає на когнітивний і психічний стан людини. Активація рецептора 5-НТ2А стимулює секрецію багатьох гормонів, біологічно активних речовин, впливає на експресію серотоніну [171, 198].

Згідно сучасних теорій, особливу роль у патогенезі емоційних порушень відіграють нейромедіаторні структури та гени, що їх кодують. Найбільш відомими генами, для яких встановлений зв'язок із емоційними порушеннями, є гени транспортерів та рецепторів серотоніну. Вивчення поліморфізмів генів-кандидатів можуть допомогти у визначенні ступеня схильності до різноманітних емоційних порушень, включаючи тривожні розлади та депресію [2, 51, 85].

Однонуклеотидний поліморфізм (SNP) є найпоширенішим типом варіацій у геномі людини. Отримані результати, щодо впливу 5-HT<sub>2A</sub> на різні психічні порушення при різних патологіях та в різних етнічних групах в окремих дослідженнях були неоднозначними, тому метою даного дослідження було визначити асоціацію між однонуклеотидним поліморфізмом (SNP) T102C (rs6313) у гені рецептора серотоніну (5HT<sub>2A</sub>) та алельними генотипами з виникненням емоційних порушень у дітей пульмонологічною патологією, а саме, з бронхіальною астмою, амбулаторними пневмоніями та соматоформними (психосоматичними) респіраторними розладами, асоційованими з афективними станами [2, 51].

Процюк Л.О. і співав. (2016) виявили залежність між поліморфізмами гена серотонінових рецепторів синдрому 5-HT<sub>2A</sub> T102C і інтенсивністю больового синдрому та тривожно-депресивних розладів при ревматоїдному артриті [60].

Solovieff N. І співав. (2014) вказують, що в даний час найбільш інтенсивно досліджують однонуклеотидні поліморфізми генів, які пов'язані з індивідуальною схильністю до тих чи інших захворювань [8, 120, 152].

Актуальним є активний пошук генетичної схильності людини до різних факторів зовнішнього середовища, реакції на стрес, стресостійкості [2, 3, 120].

Kim T. Y. et all. (2017) вказують на залежність між поліморфізмами BDNF гена і розвитком посттравматичного розладу, пов'язаного з бойовими діями [115].

Nguyen, T. B. et all. (2015) дослідники вказують на взаємозв'язок між поліморфізмами гена-транспортера серотоніну (5HTTLPR) і жорстокістю в дитинстві та депресією в дорослому віці [173].

Інші дослідники вказують на залежність експресії серотоніну від поліморфізмів гена-транспортера серотоніну і їх взаємозв'язок з розвитком афективних і різноманітних соматоформних розладів [2, 3, 172].

Афективні розлади є актуальною проблемою як в медичному, так і в соціально-економічному аспекті, впливають на якість життя, адаптивні

можливості як дорослих осіб, так і дітей. В теперішній час вважається, що патогенетичними ланками афективних станів є порушення метаболізму нейрохімічних систем, зокрема, дисрегуляція серотонінергічної системи, а також порушення взаємодії поліморфних локусів генів серотонінового обміну [89, 90].

Пошук метаболічних та генетичних маркерів, зокрема, поліморфних варіантів генів серотонінових рецепторів, їх асоціація з розвитком афективних станів і соматоформних розладів у дітей з пульмонологічною патологією стало метою даного дослідження.

## РОЗДІЛ 2

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

## 2.1 Матеріали дослідження

Для вирішення поставлених завдань обстежено 131 дітей з патологією дихальної системи, які знаходились на лікуванні в КНП «ХОДЛ» ХОР протягом 2019-2022 рр., зокрема, 42 дітей (26 %) - з амбулаторною (позалікарняною) пневмонією, 45 дітей (28 %) – з бронхіальною астмою та 44 дитини (27 %) - з соматоформними респіраторними розладами. Контрольну групу сформовано з 30 дітей з відсутністю пульмонологічної патології і афективних розладів, яка була репрезентативна за віком і статтю. В таблиці 2.1 відображено структуру обстежених учнів в залежності від статі, віку, місця навчання.

Таблиця 2.1

**Школярі, яким проводились клініко-психопатологічні дослідження, в залежності від статі, віку, місця навчання**

Місце навчання	Стать											
	Хлопці, n=88						Дівчата, n=73					
	6-9 рр.		10-14 рр.		15-17 рр.		6-9 рр.		10-14 рр.		15-17 рр.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Сільська школа	19	11,8	16	9,9	11	6,8	10	6,2*	14	8,7	13	8,1
Міська школа	15	9,3	14	8,7	13	8,1	14	8,7	12	7,4	10	6,2
Всього	34	21,1	30	18,6	24	14,9	24	14,9	26	16,1	23	14,3

Примітка: \* - достовірність різниці між кількістю хлопчиків і дівчаток раннього шкільного віку (6-9 років), при  $p < 0,05$ .

Середній вік обстежених становив  $11.6 \pm 3,72$  років, серед них було 73 дівчаток (45.34 %) та 88 хлопчиків (54,66 %).

Дітей раннього шкільного віку (6-9 років) було 58 (36.02 %), дітей молодшого підліткового віку (10-14 років) - 56 (34,78 %) осіб, старшого підліткового віку (15-17 років 11 міс. 28 днів) - 47 (29,19 %) осіб, серед них в сільських школах навчалось – 83 (51,55%) дітей, в міських – 78 (48,45 %) дітей. Дані таблиці свідчать, що серед обстежених дітей переважали діти молодшого і середнього шкільного віку, діти, які навчаються в сільських школах, кількість хлопчиків перевищувала кількість дівчаток.

В таблиці 2.2 відображено статеву-вікову структуру дітей з органічною і соматоформною пульмонологічною патологією.

Таблиця 2.2

**Вікова і статеву структура дітей в залежності від нозологічної форми захворювання**

Групи	Стать											
	Хлопці (n=88)						Дівчата (n=73)					
	6-9 років		10-14 років		15-17 років		6-9 років		10-14 років		15-17 років	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Амбулаторна пневмонія (n=42)	9	5,6	6	3,7	6	3,7	6	3,7	8	5,0	7	4,3
Бронхіальна астма (n=45)	15	9,3	10	6,2	7	4,3	6	3,7	3	1,9**	4	2,5
Соматоформні розлади (n=44)	6	3,7*	8	5,0	5	3,1	6	3,7	12	7,5	7	4,3
Контрольна група (n=30)	4	2,5	6	3,7	6	3,7	6	3,7	3	1,9	5	3,1
Всього	34	21,1	30	18,6	24	14,9	24	14,9	26	16,1	23	14,3

Примітка: \* - достовірність різниці між кількістю хлопчиків віком 6-9 років з бронхіальною астмою і соматоформними респіраторними розладами,  $p < 0,05$ ;

\*\* - достовірність різниці між кількістю дівчаток молодшого підліткового віку (10-14 років) з амбулаторною пневмонією і бронхіальною астмою.

Дані таблиці вказують на те, що підгрупи порівняння складались майже з однакової кількості дітей, однак серед дітей віком 6-9 років переважали хлопчики в підгрупі дітей з бронхіальною астмою, у порівнянні з пневмоніями ( $p < 0,04$ ), і, навпаки, в підгрупі дітей з пневмоніями достовірно переважали дівчатка віком 10-14 років ( $p < 0,05$ ).

Клініко-психологічні дослідження проводили у 161 дитини, лабораторні дослідження з визначенням рівнів серотоніну, ГАМК, вітаміну Д і поліморфізмів гена рецептора серотоніну – 120 дітей. Забір крові проводили при поступленні дітей в лікувальний заклад.

Обстеження дітей ґрунтувались на основних положеннях Гельсінської Декларації Всесвітньої медичної асоціації (World Medical Association) з біомедичних досліджень. Проведення досліджень проводилось після отримання інформованої згоди батьків та за погодженням Комітету з біоетики Вінницького національного медичного університету.

*Критеріями включення були:*

- діти з амбулаторними (позалікарняними) пневмоніями, бронхіальною астмою і соматоформними (психосоматичними) розладами зі сторони органів дихання віком 6 - 17 років 11 місяців 28 днів та наявність інформативної згоди батьків або опікунів на проведення обстежень їх дітей.

*Критеріями виключення були:*

- діти віком менше 6 років і старше 17 років 11 місяців 28 днів;
- при відсутності інформованої згоди батьків;
- діти з вродженою патологією нервової і дихальної системи.

## **2.2 Методи дослідження**

### *2.2.1 Методи діагностики афективних розладів у дітей шкільного віку.*

**А. Особистісну та реактивну тривожність у дітей оцінювали за**

методикою Ч.Д.Спілберга-Ю.Л.Ханіна, яка дозволяє виявити особистісну і ситуативну (реактивну) тривожність [12, 42, 86, 106].

*Особистісна тривожність (ОТ)* відображає індивідуальну характеристику дитини, її схильність сприймати ситуацію як загрозову, і відповідає на неї певною індивідуальною реакцією.

*Реактивна тривожність (РТ)* характеризує силу емоційної реакції на стресову ситуацію і може бути різної вираженості, інтенсивності та тривалості. Разом з тим, реактивна тривожність обумовлена в певній мірі особистісною тривогою. Опитувальник ділиться на 2 частини: кожна з яких складається з 20 питань. За допомогою перших 20 питань оцінюють реактивну тривожність, інші 20 питань ( 21-40 питань) дозволяють проводити оцінку особистісної тривожності в дитини (таблиця 2.3). Дослідження тривожності за методикою Ч.Д.Спілберга-Ю.Л.Ханіна може використовуватись для вивчення емоційного відношення школяра до навчання в школі.

При відповіді використовується чотирьох бальна шкала оцінок:

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

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

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;

Таблиця 2.3

## Середні дані, отримані за методикою Спілберга

Рівень емоцій	Клас	Тривожність		Пізнавальна активність		Негативні емоційні переживання	
		звичайно	на уроці	звичайно	на уроці	Звичайно	на уроці
1	2	3	4	5	6	7	8
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

**Б. Шкала для виявлення депресивних розладів у дітей**

*Опитувальник дитячої депресії* Maria Kovacs 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 і різних вікових груп [86, 150, 179, 176].

Тест являє собою самооцінюючу шкалу з 27 пунктів для дітей і підлітків від 6 до 17 років 11 місяців 28 днів. 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 (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

### Інтерпретація Т – 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

Інтерпретація отриманих показників:

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

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

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

**Підшкала D** (ангедонія – швидке виснаження, відчуття самотності) – п.п. 4, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22;

**Підшкала 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 T-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.

## **В. Педіатричний опитувальник задоволеності якістю життя (PQ-LES-Q)**

Оцінка емоційного стану дітей, задоволеністю якістю життя проводились за спеціальними для цих вікових груп діагностичними шкалами, оскільки ці вікові групи мають певні особливості.

Педіатрична версія опитувальника (PQ-LES-Q) була розроблена, щоб допомогти в оцінці важливого аспекту життєвого досвіду дітей та підлітків як додаткового вимірювання поточного клінічного стану, оскільки він охоплює параметри, які не охоплюються загальнозживаними глобальними показниками тяжкості захворювання або симптоматичними показниками [146, 156, 159, 160].

Таблиця складається з 15 питань, кожне з яких оцінюється в балах від 1 до 5: дуже погано, погано, посередньо, добре і дуже добре.

*Таблиця 2.5*

### **Педіатричний опитувальник задоволеності якістю життя (PQ-LES-Q)**

Протягом минулого тижня як у Вас йшли справи	Дуже погано	Погано	Посередньо	Добре	Дуже добре
1	2	3	4	5	6
1) ваше здоров'я ?	1	2	3	4	5
2) ваш настрій чи почуття ?	1	2	3	4	5
3) школа та навчання ?	1	2	3	4	5
4) допомога вдома ?	1	2	3	4	5
5) у відносинах з друзями ?	1	2	3	4	5
6) у відносинах з родиною?	1	2	3	4	5
7) з іграми і вільним часом?	1	2	3	4	5

1	2	3	4	5	6
8) з виконанням справ?	1	2	3	4	5
9) з любов'ю чи симпатіями?	1	2	3	4	5
10) з отриманням або купівлею речей?	1	2	3	4	5
11) там, де ти живеш?	1	2	3	4	5
12) з отриманням уваги?	1	2	3	4	5
13) енергія/ бадьорість?	1	2	3	4	5
14) з самооцінкою?	1	2	3	4	5
15) загалом, як склалося ваше життя?	1	2	3	4	5

**Інтерпритація:**

1 бал – дуже погано,

2 бали – погано,

3 бали – посередньо,

4 бали – добре,

5 балів – дуже добре.

**Сумарний бал** \_\_\_\_\_

**Г. НАЙМІГЕНСЬКИЙ ОПИТУВАЛЬНИК** використовували для діагностики класичного соматоформного респіраторного розладу – гвпервентиляційного синдрому. Департаментом пульмонології університету м. Найміген (Nijmegen), Голландія, розроблено Наймігенський опитувальник («Nijmegen questionnaire») для виявлення фізіологічних показників дизрегуляції вентиляції, порівнянних з гіпервентиляційним синдромом. Анкета містить 16 пунктів, які оцінюються за 5-бальною шкалою (0 – ніколи, 4 – дуже часто). Мінімальні та максимальні досяжні числа 0 і 64 відповідно [22].

**Інтерпритація:**

Від 0 до 22 балів - діагноз гіпервентеляційного синдрому малоімовірний. Більше 23 балів - ймовірність гіпервентеляційного синдрому дуже велика.

Таблиця 2.6

**(Nijmegen questionnaire)**

	<b>Ніколи</b>	<b>Рідко</b>	<b>Інколи</b>	<b>Часто</b>	<b>Дуже часто</b>
<b>Рідко</b> - рідше, ніж 1 раз в місяць					
<b>Інколи</b> - частіше, ніж 1 раз в місяць					
<b>Часто</b> - один раз протягом тижня чи частіше					
<b>Дуже часто</b> - один раз в день або частіше					
Кількість балів	0	1	2	3	4
Біль в грудній клітці					
Відчуття внутрішньої напруги					
Потьмарення зору					
Головокружіння					
Дизорієнтування в навколишньому середовищі					
Причащене і глибоке дихання					
Коротке (поверхнєве ) дихання					
Відчуття здавлення в грудній клітці					
Відчуття вздуття живота					
Тремор пальців					
Неспроможність глибоко зітхнути					
Напруга м'язів пальців рук					
Скованість (спазм) м'язів навколо рота					
Холодні руки і ноги					
Відчуття серцебиття					
Відчуття страху					

### 2.2.2 Лабораторні методи дослідження

#### **А. Дослідження рівнів трансмітерів - серотоніну і ГАМК у дітей з пульмонологічною патологією.**

Серотонін – ключовий нейротрансмітер, що бере участь у патогенезі емоційних розладів, досліджували імуноферментним аналізом в сироватці крові з застосуванням набору “Серотонін ІФА ВА Е-8900”, виробник – LABOR DIAGNOSTIKA NORD GmbH & Co.KG, Німеччина.

Принцип тесту: імуноферментний аналіз для кількісного визначення серотоніну. На першому етапі серотонін кількісно ацильований. Наступний конкурентний ІФА - набір використовує формат мікропланшета. Антиген пов'язаний із твердою фазою мікропланшета. Ацильовані стандарти, контролю та зразки та зв'язана тверда фаза аналіту конкурують за фіксовану кількість сайтів антисироватки. Після того, як система знаходиться в рівновазі, вільний антиген та вільні антиген - антисироватка комплекси видаляють шляхом промивання. Антитіло, пов'язане з твердою фазою, виявляється кон'югатом анти-кролика ІgGпероксидази, використовуючи ТМБ як субстрат. Реакція спостерігається при 450 нм. Кількісна оцінка невідомих зразків досягається шляхом порівняння їх поглинання з еталонною кривою, приготованою з відомими стандартними концентраціями. Дослідження проводились на біохімічному аналізаторі Star Fax 1904 (Виробник - фірма «Awareness technology inc.», США). *Референтні значення: 0,28-1,62 мкмоль/л.*

Рівень ГАМК у сироватці крові визначали після його виділення методом високоефективної рідинної хроматографії за допомогою мікроколоночного рідинного хроматографа «Міліхром-6» зі спектрофотометричним детектором під час ізократичного режиму елюювання. Дані нейротрансмітери досліджували в лабораторії ТОВ «Діагностика плюс» м. Харків.

*Референтні значення:*

*діти: до 2 років 0,00-0,001 мкмоль/л,*

*старше 2 років та дорослі - 0,00-0,015 мкмоль/л.*

**Б. Дослідження рівнів вітаміну Д у дітей шкільного віку з органічною патологією та соматоформними розладами дихальних шляхів.**

Для вивчення впливу дефіциту вітаміну Д на перебіг органічних захворювань та соматоформних розладів дихальних шляхів визначали в сироватці крові перший його метаболіт - 25(OH)D за допомогою імуноферментного методу на аналізаторі «Віо Тек EL\*800» згідно інструкції фірми-виробника з використанням набору реактивів «25-OH-Vitamin D» (виробник - Diagnostics Biochem Canada).

Оцінка забезпеченості дітей вітаміном Д здійснювалась згідно інструкції виробника: рівень вітаміну Д менший, ніж 10 нг/мл свідчить про його дефіцит, показники вітаміну в діапазоні 10-20 нг/мл вказують на помірну недостатність, значення в межах 20-50 нг/мл – варіант нормальних значень, 51-70 нг/мл – підвищений рівень вітаміну Д, а показник більший, ніж 70 нг/мл свідчить про токсичний рівень. Дослідження 25- гідроксивітаміну Д проводилось в ПП «МІЛАМЕД» м. Хмельницький.

**В. Дослідження поліморфізму гена рецептора HTR2A (ген рецептора 5-гідрокситриптаміну (серотоніну) 2A) у дітей шкільного віку з органічною патологією та соматоформними розладами дихальних шляхів.**

Генетичні дослідження проводили з визначенням генетичного поліморфізму рецептора серотоніну 5-HTR2A. У людини ген 5-HTR2A локалізований на 13 хромосомі в положенні 13q14-q21 і складається з трьох екзонів і двох інтронів. Однонуклеотидна заміна Т (тиамін) на С (цитозин) знаходиться в першому екзоні гена 5-HTR2A в положенні 102 (rs6313).

Для визначення гену рецептора серотоніну 2A-HTR2A використовували метод полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі на аналізаторі ВІО-RAD CFX96 Real-Time System з застосуванням набору “Ген рецептора серотоніну 2A-HTR2A, (rs6313) - Синтол”. Визначення генетичного поліморфізму проводили методом ПЛР в ПП «МІЛАМЕД», м. Хмельницький

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 (AR) експоненційної групи (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 (AtP) (attributable risk). Крім того, проводили визначення відносного ризику (BR) (relative risk) та відношення шансів (ВШ) (odds ratio). Розраховувався індекс потенційної шкоди (ППШ) - необхідна кількість осіб, які знаходяться під дією провокуючого фактору для розвитку одного захворювання.

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

Під час проведення досліджень ми керувались нормативно-правовими документами з біометричної етики: Женевською декларацією, Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, де людина є їхнім об'єктом (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1994, 2000, 2008), Міжнародним Кодексом медичної етики, Міжнародним керівництвом з етики біомедичних досліджень за участі людини, CIOMS (Женева, 1993 р.), Керівництвом з належної клінічної практики, яке підготовлене Міжнародною конференцією з гармонізації, ICH GCP (1996 р.), Конвенцією про захист прав і гідності людини у зв'язку із застосуванням досягнень біології та медицини (Рада Європи, 1997 р.) з наступними "Додатковими протоколами", Наказом МОЗ України № 110 від 14.02.2012 р. "Інформована добровільна згода пацієнта на обробку персональних даних".

## РОЗДІЛ 3

### **КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СОМАТОФОРМНИХ РЕСПІРАТОРНИХ РОЗЛАДІВ, АЛЕРГІЧНИХ І ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ, АСОЦІЙОВАНИХ З АФЕКТИВНИМИ СТАНАМИ, У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ**

Проблема поширеності афективних розладів – одна з найважливіших у сучасній медицині з огляду на економічні втрати та наслідки. Враховуючи вище вказане, ми поставили за мету дослідити частоту виникнення афективних розладів у дітей з органічними та соматоформними розладами дихальної системи.

Методом випадкової вибірки проведено анонімне опитування 131 дитини віком 6-17 років 11 міс. 28 днів, з яких хлопчиків було 54,9 % (n = 72), дівчаток - 45,1% (n = 59). Вікова структура всієї когорти дітей шкільного віку з респіраторною патологією, яким проводили дослідження емоційного стану, була наступною: дітей раннього шкільного віку (6-9 років) - 58 дітей, молодшого підліткового віку (10-14 років) - 56 і старшого підліткового віку (15-17 років 11 міс. 28 днів) - 47 дітей.

Серед обстежених дітей із соматоформними респіраторними розладами було 44 дитини, з бронхіальною астмою – 45 дітей і з амбулаторними (позалікарняними) пневмоніями – 42 дитини. Саме в цих підгрупах досліджували психологічний стан дітей з респіраторною патологією.

#### **3.1 Клінічна характеристика дітей шкільного віку з соматоформними респіраторними розладами, амбулаторними пневмоніями і бронхіальною астмою.**

Серед обстежених дітей з позалікарняною пневмонією, як видно з таблиці 3.1, переважали діти віком 6-9 років – 35,7 %. Групи дітей віком 10-14 років і 15-17 років 11 міс. 28 днів склали 33,35 % і 30,95 %, відповідно. Кількість



хлопчиків і дівчаток була однакова, але серед дітей віком 10-14 років в 2,5 рази було більше дівчаток ( $p<0,05$ ). Серед обстежуваних незначно переважали діти, що проживали в місті: 52,4 % (22 особи) і 47,6 % (20 осіб), відповідно.

Таблиця 3.1

**Розподіл дітей з амбулаторними пневмоніями за віком, статтю і місцем проживання**

Вік	Хлопці, (n=21)				Дівчата, (n=21)				Всього	
	Село		Місто		Село		Місто			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
6-9 років	4	9,52	5	11,9	3	7,14	3	7,14	15	35,71
10-14 років	2	4,76	4	9,52	5	11,9*	3	7,14	14	33,33
15-17 років	3	7,14	3	7,14	3	7,14	4	9,52	13	30,95
Всього	9	21,42	12	28,57	11	26,19	10	23,81	42	100

Примітка: \* - достовірність різниці між кількістю дівчаток і хлопчиків віком 10-14 років з амбулаторними пневмоніями, при  $p<0,05$ .

В таблиці 3.2 показано рентгенологічні форми позалікарняних пневмоній в обстежених дітей. Дані таблиці свідчать, що серед обстежених дітей переважали діти з сегментарною – 40,48 % (17 осіб) і вогнищевою – 35,71 % (15 осіб) пневмонією. Третє рангове місце склали діти з інтерстиціальною пневмонією – 19,05 % (8 осіб). Найменша кількість хворих за цей період була з лобарною пневмонією – 4.76% (2 особи).

Серед дітей з позалікарняними пневмоніями у 5 (11,9 %) осіб перебіг був легкий, в 30 (71,4 %) – середньої тяжкості і в 7 (16,7 %) – важкий. Важкість встановлювали за критеріями, рекомендованими Наказом №1380 МОЗ України від 02 серпня 2022 року [57].

Дані таблиці свідчать, що серед хворих дітей частіше зустрічалися з сегментарні і вогнищеві бронхопневмонії. Серед дітей з інтерстиціальними пневмоніями значимо рідше зустрічалися діти віком 10-14 років і раннього шкільного віку ( $p<0,05$ ).

**Розподіл дітей з пневмоніями в залежності від характеру ураження  
легеневої тканини**

Вік	Характер ураження легеневої тканини							
	Вогнищева (bronхо- пневмонія) (n=15)		Сегментарна (полісегментарна) (n=17)		Лобарна (n=2)		Інтерстиціальна (n=8)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
6-9 р. (n=15)	5	11,9	7	16,67	0	0	3	7,14**
10-14р. (n=14)	5	11,9	5	11,9	2	4,76	2	4,76*
15-17р. (n=13)	5	11,9	5	11,9	0	0	3	7,14
Всього	15	35,71	17	40,48	2	4,76	8	19,05

Примітка: \* - достовірність різниці між кількістю дітей молодшого підліткового віку (10-14 років) з інтерстиціальними і вогнищевими бронхопневмоніями; \*\* - достовірність різниці між кількістю дітей молодшого шкільного віку (6-9 років) з інтерстиціальними і полісегментарними пневмоніями.

Діагноз бронхіальної астми і її важкість, встановлювали, керуючись Наказом МОЗ України від 23.12.2021 № 2856 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей» [58].

В таблиці 3.3. відображено розподіл дітей з бронхіальною астмою в залежності від віку, статі та місця проживання.

Дані таблиці 3.3 свідчать, що серед дітей з бронхіальною астмою в 2,5 рази переважали хлопчики – 32 (71,1 %) ( $p < 0,05$ ), а також хлопчики віком 6-9 років, у порівнянні з віком 15-17 років ( $p < 0,05$ ).

**Розподіл дітей з бронхіальною астмою за віком, статтю і місцем проживання**

Вік	Хлопці, (n=32)				Дівчата, (n=13)*				Всього	
	Село		Місто		Село		Місто			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
6-9р.	8	17,78	7	15,56	4	8,89	2	4,44	21	46,67
10-14р.	6	13,33	4	8,89	2	4,44	1	2,22	13	28,89
15-17р.	4	8,89**	3	6,67**	2	4,44	2	4,44	11	24,44
Всього	18	40	14	31,11	8	17,78	5	11,11	45	100

Примітка: \* - достовірність різниці між кількістю хлопчиків з бронхіальною астмою, при  $p < 0,05$ ; \*\* - достовірність різниці між кількістю міських і сільських дітей чоловічої статі з бронхіальною астмою віком 6-9 років і 15-17 років, при  $p < 0,05$ .

Таблиця 3.4

**Розподіл дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від віку, статі та форми захворювання**

Вік	Форма БА								Всього			
	Інтермітуюча БА, (n=14)				Персистуюча БА, (n=31)							
	Хлопці (n=10)		Дівчата (n=4)		Хлопці (n=22)		Дівчата (n=9)		Хлопці (n=32)		Дівчата (n=13)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
6-9 р. (n=21)	5	11,11	2	4,44	10	22,22	4	8,89	15	33,33	6	13,33
10-14р. (n=13)	3	6,67	1	2,22	7	15,56	2	4,44	10	22,22	3	6,67
15-17р. (n=11)	2	4,44	1	2,22	5	11,11	3	6,67	7	15,56	4	8,89
Всього (n=45)	10	22,22	4	8,89	22	48,89	9	20	32	71,11	13	28,89

Примітка: \* - достовірність різниці між кількістю хлопчиків і дівчаток з бронхіальною астмою віком 6-9 років; \*\* - достовірність різниці між кількістю хлопчиків і дівчаток з бронхіальною астмою віком 10-14 років.

В таблиці 3.4. подано дані, які відображають розподіл дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від віку, статі та форми захворювання.

Дані таблиці свідчать, що серед обстежених дітей з бронхіальною астмою переважали пацієнти з персистою формою – 68,89 %, з достовірною різницею на бронхіальну астму частіше хворіли хлопчики і віці 6-9 та 10-14 років ( $p < 0,05$ ). Із значимою різницею персистуюча бронхіальна астма зустрічалася в групі дітей віком 6-9 років – у 14 (45,16 %) дітей, значимо переважаючи у хлопчиків – 22,22 % (10 осіб), в той час як у дівчаток дану форму діагностували у 8,89 % (4 особи) випадків. Серед дітей з інтермітуючою бронхіальною астмою також удвічі переважали хлопчики.

Таблиця 3.5

**Розподіл обстежених дітей залежно від рівня контролю бронхіальної астми, віку та статі**

Вік	Рівень контролю БА											
	Контрольований перебіг, (n=14)				Частковоконтрольований перебіг, (n=25)				Неконтрольований перебіг, (n=6)			
	Хлопці (n=9)		Дівчата (n=5)		Хлопці (n=19)		Дівчата (n=6)		Хлопці (n=4)		Дівчата (n=2)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
6-9 р. (n=21)	2	4,4	2	4,44	12	26,7*	4	8,89	1	2,22	0	0
10-14р. (n=13)	4	8,9•	1	2,22	4	8,9**	1	2,22	2	4,44	1	2,22
15-17р. (n=11)	3	6,7	2	4,44	3	6,67	1	2,22	1	2,22	1	2,22
Всього (n=45)	9	20	5	11,11	19	42,2••	6	13,33	4	8,89	2	4,44

Примітка: • - достовірність різниці між частотою контрольованої бронхіальної астми серед хлопчиків і дівчаток віком 10-14 років; \* - достовірність різниці між частотою частково контрольованої бронхіальної астми серед хлопчиків і дівчаток віком 6-9 років; \*\* - достовірність різниці між частотою частково контрольованої бронхіальної астми серед хлопчиків і дівчаток віком 10-14 років; •• - достовірність різниці між частотою частково контрольованої бронхіальної астми серед хлопчиків і дівчаток разом,  $p < 0,05$ .

Аналізуючи дані щодо розподілу обстежених дітей залежно від рівня контролю бронхіальної астми, бачимо, що найбільша кількість хворих мали частково контрольований перебіг хвороби – 55,56 % (25 дітей), з яких хлопчики значимо переважали – 42,22 % (19 осіб), дівчата – 13,33 % (6 осіб). Пацієнти з контрольованим перебігом склали 31,11 % (14 дітей), з неконтрольованим – 13,33 % (6 дітей).

Розповсюдженою патологією дитячого віку, яка може виникати як на тлі респіраторних патологій, як коморбідний стан, і погіршувати їхній перебіг, так і як окреме порушення зі схожою клінічною симптоматикою, є соматоформні респіраторні розлади (дисфункціональні дихальні розлади або соматоформна вегетативна дисфункція дихальної системи), які проявляються станами з дисфункціональним диханням, що не пояснюється структурними аномаліями (в МКХ-10 має шифр F45.33). З виходом DSM-5 соматоформні розлади отримали нову назву - "розлад з соматичними симптомами".

Таблиця 3.6

**Розподіл дітей з соматоформними респіраторними розладами за віком, статтю і місцем проживання**

Вік	Хлопці, (n=19)				Дівчата, (n=25)				Всього	
	Село		Місто		Село		Місто			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
6-9р.	2	4,55	5	11,36*	3	6,82	3	6,82	12	27,27
10-14р.	3	6,81	4	9,09	7	15,91	5	11,36	20	45,45
15-17р.	3	6,82	2	4,6	3	6,82	4	9,09	12	27,27
Всього	8	18,18	11	25,00	13	29,55	12	27,27	44	100

Примітка: \* - достовірність різниці між сільськими і міськими дітьми чоловічої статі віком 6-9 років з соматоформними респіраторними розладами.

Серед обстежених дітей з соматоформними розладами органів дихання, про що зазначено в таблиці 3.6, переважали дівчатка – 56,82 % (25 осіб). Значно переважали діти молодшого підліткового віку (10-14 років) – 45,45 % (20

пацієнтів). Майже утричі частіше соматоформні респіраторні розлади виникали у хлопчиків віком 6-9 років і які проживали в містах ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.7

### Структура соматоформних респіраторних розладів у дітей шкільного віку

Соматоформні розлади дихальної системи	хлопці, (n=19)		дівчата, (n=25)		всього, (n=44)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гіпервентиляційний синдром, (n=14)	6	13,64	8	18,18	14	31,82
Дисфункція голосових зв'язок, (n=7)	3	6,8	4	9,09	7	15,91
Психогенний кашель (n=16)	6	13,64	10	22,73	16	36,36*
Вокальні тіки, (n=7)	4	9,09	3	6,8	7	15,91

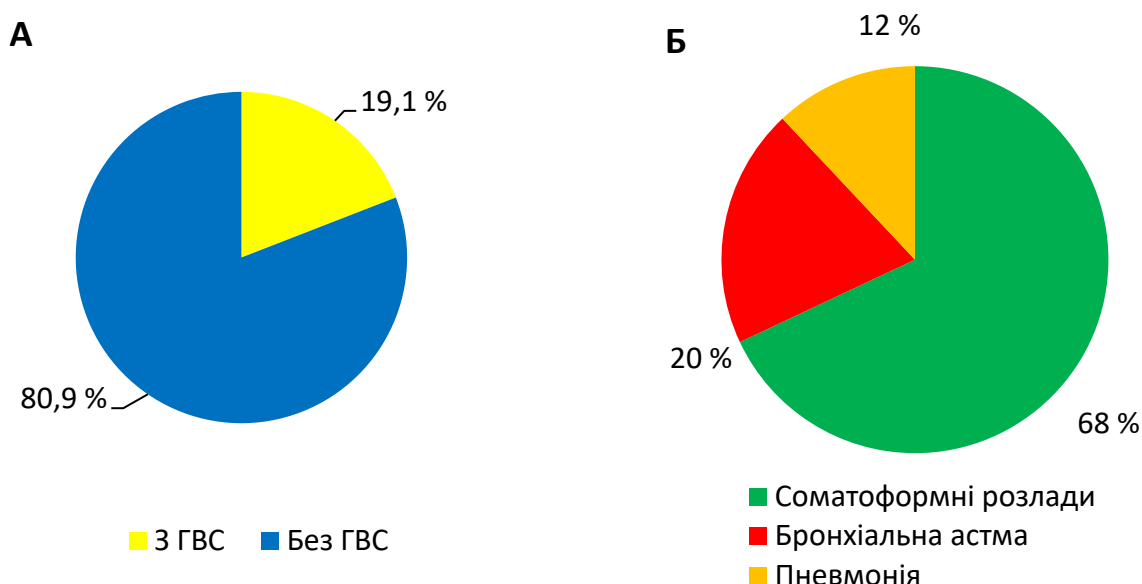
Примітка: \* - достовірність різниці між частотою розвитку дисфункції голосових зв'язок і психогенного кашлю, при  $p < 0,05$ .

Дані таблиці 3.7 свідчать, що серед обстежених осіб з соматоформними респіраторними розладами значимо переважали діти з психогенним кашлем – 15 (36,5 %) осіб, в 2,5 рази рідше виявляли дітей з дисфункцією голосових зв'язок ( $p < 0,05$ ). Друге рангове місце займали діти з гіпервентиляційним синдромом (ГВС) - 13 (31,7 %) осіб.

При використанні Наймігенського опитувальника, із 131 дітей із захворюваннями органів дихання у 25 (19,1 %) випадках виявляли гіпервентиляційний синдром, тобто, в кожній п'ятій дитини шкільного віку (рис. 3.1. А).

В групі дітей із соматоформними респіраторними розладами ГВС зустрічався у 17 (68 %) дітей, у хворих дітей на бронхіальну астму - у 5 (20 %) осіб, у дітей з амбулаторною (позалікарняною) пневмонією – у 3 (12%) осіб (рис. 3.1.Б). На поєднання соматоформних респіраторних розладів з іншими захворюваннями дихальної системи вказують ряд досліджень, що необхідно обов'язково враховувати при веденні таких хворих, оскільки наявність ГВС або

інших соматоформних респіраторних розладів може погіршувати перебіг основного захворювання та вводити в оману лікаря щодо неефективності призначеного лікування, особливо при його коморбідності з бронхіальною астмою [81].



**Рис. 3.1.** А – частота розвитку ГВС у дітей з функціональними та органічними захворюваннями дихальної системи у дітей. Б – частота розвитку ГВС в залежно від пульмонологічної патології [81].

Наявність ГВС відрізнялася залежно від віку та статі. За даними опитувальника, найбільша кількість дітей із ГВС зустрічалася у віковий період 6-9 років (у 10 із 48 осіб, що становило 20,8 %). Дещо з меншою частотою ГВС зустрічався у віковий період 10-14 років (у 9 з 47 дітей, що становило 19,1%) і з найменшою частотою зустрічався у підлітків 15-17 років (у 6 дітей з 36, що становило 16,6%). Також ГВС майже вдвічі частіше виявлявся у дівчаток, ніж у хлопчиків (64% та 36% відповідно).

Найбільша кількість балів за Наймігенським опитувальником визначалася у дітей з ГВС, асоційованим з бронхіальною астмою, дещо менша - у дітей з пневмоніями і найменша - у хворих з соматоформними

респіраторними розладами.

Так, у хворих дітей з бронхіальною астмою кількість балів за даними Наймігенського опитувальника становила  $31,2 \pm 3,0$  і значно перевищувала кількість балів у дітей з соматоформними респіраторними розладами -  $24,1 \pm 1,8$  (95% ДІ: 4,9 - 9,3;  $p < 0,0001$ ). Також, у хворих дітей на пневмонії кількість балів становила  $29,7 \pm 9,8$  і значно перевищувала кількість балів у дітей з соматоформними респіраторними розладами (95% ДІ: 0,7 – 10,4;  $p < 0,02$ ). Значної різниці по балах опитувальника між хворими на бронхіальну астму і пневмонію виявлено не було.

Кількість балів, за даними Наймігенського опитувальника, хоч і статистично не значима, була більша у дівчаток, ніж у хлопчиків ( $27,5 \pm 5,3$  та  $23,9 \pm 1,4$  відповідно), разом з тим, ГВС зустрічався майже удвічі частіше у дівчаток порівняно з хлопчиками (64 % та 36 % відповідно). Переважання осіб жіночої статі у дітей з ГВС можна пояснити їх більшою психоемоційною нестійкістю та схильністю до розвитку афективних станів.

Отже, соматоформні респіраторні розлади можуть виникати як окрема нозологічна форма, так і на тлі запальних захворювань дихальної системи, поглиблюючи їх важкість, погіршуючи прогноз. Даних що до коморбідності даних станів у дітей з захворюваннями респіраторної системи, їх асоціацій з емоційними порушеннями обмаль, що потребувало подальших досліджень.

### **3.2 Частота розвитку тривоги у дітей шкільного віку з соматоформними респіраторними розладами, амбулаторними пневмоніями і бронхіальною астмою.**

Метою даного підрозділу було дослідити частоту асоціації соматоформних розладів і органічних захворювань дихальних шляхів у дітей з тривогою та оцінити її вплив на перебіг захворювання і якість життя пацієнтів.

Тривогу у дітей виявляли, використовуючи тест-опитувальник



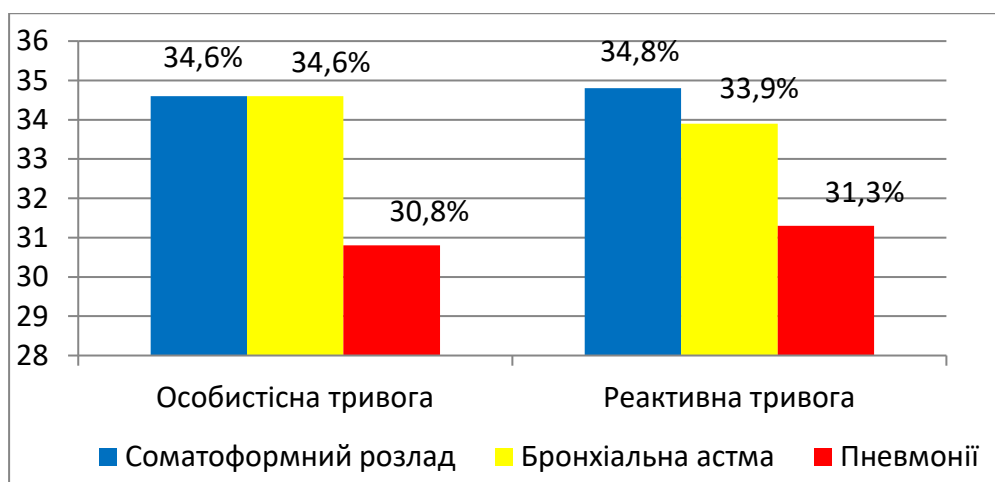
Спілберга-Ханіна (STPI - State Trait Personal Inventory), який дозволяє виявити рівень реактивної і особистісної тривоги.

Для діагностики ГВС, як основного прояву соматоформного респіраторного розладу, використовували Наймігенський опитувальник (NijmegenQuestionnaire) [22].

Для визначення якості життя пацієнтів використовувався педіатричний опитувальник задоволеністю якістю життя - PQ-LES-Q. Цей опитувальник оцінює загальне самопочуття, благополуччя і сприйняття життя пацієнтом [156, 160].

Проведене дослідження виявило високу частоту як особистісної так і реактивної тривожності. Так, у 127 (96,9 %) обстежених дітей з захворюваннями дихальної системи виявлялась помірно виражена або виражена особистісна тривога, а у 115 (87,7 %) осіб - реактивна тривожність [39, 40, 49].

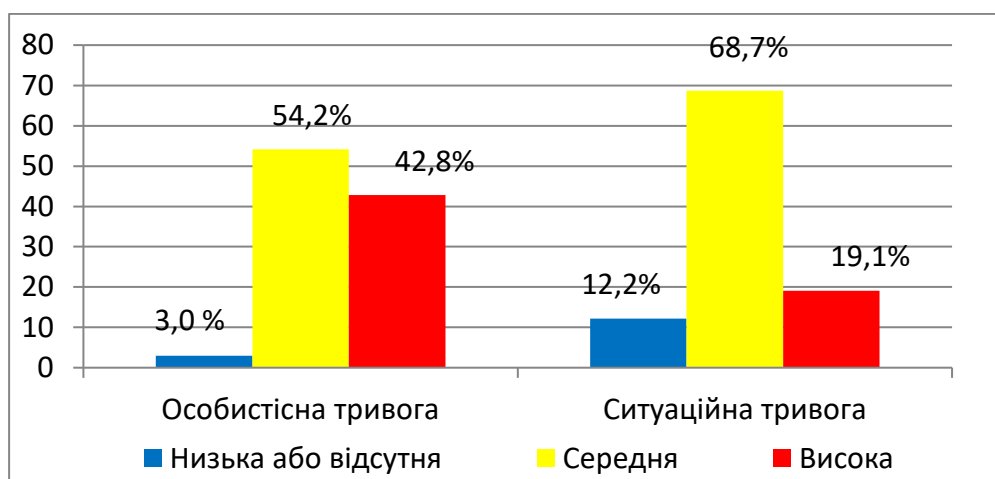
У дітей з соматоформними респіраторними розладами особистісну тривогу виявлено в 44 (34,6 %) осіб, у дітей з бронхіальною астмою - у 44 (34,6 %) також та у 39 (30,8 %) дітей з пневмонією. Реактивну тривогу виявлено у 40 (34,8 %) дітей з соматоформними респіраторними розладами, у 39 (33,9 %) дітей з бронхіальною астмою та у 36 (31,3 %) дітей з пневмонією (рис. 3.2).



**Рис. 3.2.** Структура тривоги у дітей із захворюваннями дихальної системи, при  $p < 0,05$  [86].

Як свідчать дані рисунку 3.2, особистісна тривога з однаковою частотою зустрічалась у дітей з соматоформними респіраторними розладами і з бронхіальною астмою. У дітей з амбулаторними пневмоніями також у кожній третій дитини мала місце тривога. В той час як реактивна тривожність більш часто зустрічалась у дітей з соматоформними розладами.

Важливим показником тривоги є її ступінь тяжкості. Так, легка ступінь особистісної тривоги визначалась у 4 (3,0 %) хворих дітей, середня - в 71 (54,2 %) дітей і тяжкого ступеня - у 56 (42,8%) дітей. В загальній структурі реактивної тривоги легка її ступінь визначалась у 16 (12,2 %) хворих дітей, середня - у 90 (68,7 %) дітей і тяжкого ступеня - у 25 (19,1%) дітей (рис. 3.3).



**Рис. 3.3.** Загальна структура тривожності у дітей з захворюваннями органів дихання, при  $p < 0,05$  [86].

Тяжкість як особистісної так і реактивної тривожності значно відрізнялась в залежності від патології дихальних шляхів. Найбільша кількість тяжкої особистісної тривожності спостерігалась у підгрупі дітей з соматоформними респіраторними розладами - у 29 (65,9 %) осіб, дещо менша кількість спостерігалась у підгрупі з бронхіальною астмою - у 18 (40,0 %) дітей і найменша кількість спостерігалась у підгрупі дітей з пневмонією - у 9 (21,5 %) осіб, що в 1,9 разів рідше, ніж у дітей з бронхіальною астмою, та у 3,1 рази, ніж в підгрупі дітей з соматоформними респіраторними розладами. Аналогічно,

найбільша кількість тяжкої реактивної тривожності спостерігалась також у підгрупі дітей з соматоформними розладами - у 12 (27,3 %) осіб, дещо менша кількість спостерігалась у підгрупі дітей з бронхіальною астмою - у 11 (24,4%) дітей і достовірно менша кількість спостерігалась у підгрупі дітей з пневмонією - у 2 (4,8 %) дітей, що в 5,1 рази рідше, ніж у дітей з бронхіальною астмою, та в 5,7 разів рідше, ніж у підгрупі дітей з соматоформними респіраторними розладами [86].

За даними опитувальника, найбільша кількість дітей з тяжкою особистісною тривогою зустрічалась у віковий період 15-17 років (у 19 з 36 осіб, що складало 52,7 %). Дещо з меншою частотою тяжка особистісна тривога зустрічалась у віковий період 10-14 років (у 19 з 47 дітей, що складало 40,5 %) і з найменшою частотою зустрічалася у дітей 6-9 років (у 17 дітей з 48, що складало 35,4 %). В той же час неочіковано виявили найбільшу частоту тяжкої реактивної тривожності саме у дітей віком 10-14 років (у 14 з 47 осіб, що складало 29,9 %). Дещо з меншою частотою тяжка реактивна тривога зустрічалась у віковий період 6-9 років (у 7 з 48 дітей, що складало 14,7 %) і найрідше у дітей 15-17 років (у 5 дітей з 36, що складало 13,9 %), тобто, тяжка особистісна тривога найчастіше виявлялась у дітей старшого підліткового віку, в той час як тяжка реактивна тривога достовірно частіше зустрічалась у дітей молодшого підліткового віку (в 2,2 рази частіше) [39, 41, 49].

Тяжкий ступінь як особистісної так і реактивної тривоги майже вдвічі частіше спостерігався у дівчаток, ніж у хлопчиків (57,6 % проти 32,1 % для особистісної тривоги і 24,8 % проти 12,6 % для реактивної тривоги, відповідно).

Так, у дітей з соматоформними розладами показник балів, за даними шкали Спілбергера-Ханіна, складав  $47,3 \pm 8,3$  і значимо перевищував кількість балів у дітей з бронхіальною астмою -  $43,9 \pm 7,8$  (95% ДІ: 0,01 – 6,8;  $p < 0,05$ ) та у дітей з пневмонією, у яких загальна кількість балів була  $38,4 \pm 9,3$  (95% ДІ: 5,1 – 12,7;  $p < 0,0001$ ).

Показник кількості балів у дітей з бронхіальною астмою також значимо перевищував показник у дітей за пневмоніями (95% ДІ: 1,8 – 9,1;  $p < 0,003$ ).

Більш вищий рівень особистісної тривоги у дітей з соматоформними респіраторними розладами може бути обумовленим тим, що саме тривожність є тригерним фактором виникнення соматоформного розладу [39, 41].

У дітей з наявністю реактивної тривоги, найбільшу кількість балів, за шкалою Спілбергера-Ханіна, виявляли саме у дітей з бронхіальною астмою, дещо менша кількість балів визначалась у дітей з соматоформними респіраторними розладами і найменша - у дітей з позалікарняними пневмоніями. Найбільш високий бал що до реактивної тривожності у дітей з бронхіальною астмою є очікуваним, оскільки наявність фонові тривожності в поєднанні з бронхіальною астмою, яка супроводжуються нападами ядухи, може спричиняти її значне підвищення в період загострення патології.

Так, у хворих дітей з бронхіальною астмою кількість балів, за даними шкали Спілбергера-Ханіна, складала  $39,1 \pm 8,7$  і значимо перевищувало кількість балів у дітей на пневмонії, яка складала  $34,1 \pm 5,8$  (95% ДІ: 1,8 – 8,2;  $p < 0,002$ ). У дітей з соматоформними респіраторними розладами бальна оцінка реактивної тривожності склала  $38,4 \pm 9,2$  бали, що значимо перевищувало кількість балів у дітей з позалікарняними пневмоніями також (95% ДІ: 1,0 – 7,6;  $p < 0,001$ ).

При використанні педіатричного опитувальника задоволеності якістю життя PQ-LES-Q, найменший бал спостерігався у дітей із соматоформними розладами, значно вищий бал відзначався у дітей з бронхіальною астмою та пневмоніями. Так, загальний бал за шкалою PQ-LES-Q у дітей із соматоформними респіраторними розладами становив  $47,5 \pm 6,6$  і значимо був нижчим за загальний бал у дітей з бронхіальною астмою, який становив  $57,5 \pm 13,9$  (95% ДІ: 5,4 – 14,6;  $p < 0,0001$ ) та у хворих дітей з пневмонією, у яких загальний бал становив  $56,9 \pm 8,4$  (95% ДІ: 6,2 – 12,6;  $p < 0,0001$ ).

Найбільш ймовірно, в основі низької задоволеності якістю життя у хворих дітей соматоформними респіраторними симптомами можуть бути афективні розлади, які найбільш виражені саме у цієї категорії хворих і формують основну симптоматику захворювання [81].

### **3.3 Частота розвитку депресивних станів у дітей шкільного віку з соматоформними респіраторними розладами, амбулаторними пневмоніями і бронхіальною астмою.**

Метою даного підрозділу дослідження було виявити поширеність соматизованих депресивних розладів у хворих дітей з пульмонологічною патологією та оцінити їх вплив на перебіг захворювання та якість життя хворих дітей.

Для виявлення наявності депресії у дітей із захворюваннями дихальної системи використовували опитувальник дитячої депресії М. Ковач. Методика призначена для дослідження дітей та підлітків і дозволяє оцінити афективні та когнітивні симптоми депресії, соматичні скарги, проблеми у поведінці. Загальний нормальний показник опитувальника може варіювати від 0 до 54, але 50 - це критичне значення, після якого глибина симптоматики [39, 150, 176].

Проведене скринінгове дослідження дітей із амбулаторними пневмоніями, бронхіальною астмою та соматоформними респіраторними розладами показало наявність депресивної симптоматики та її залежність від окремо взятої патології.

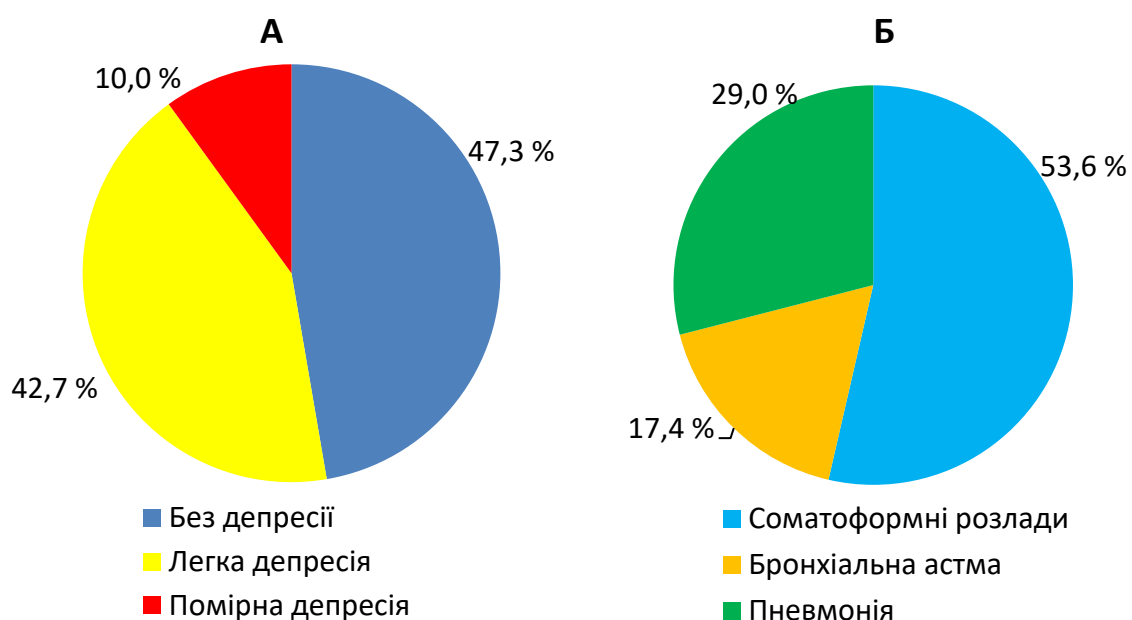
При дослідженні всієї когорти дітей (n=131), у 69 (52,6 %) загальний бал за опитувальником М.Ковач перевищував верхню межу середнього показника 55 балів, що могло свідчити про наявність депресивної симптоматики (рис. 3.4.А).

У дітей із соматоформними респіраторними розладами депресивні прояви діагностували у кожній другій дитині – у 37 (53,6 %) осіб, що в 3,1 разів частіше, ніж в підгрупі дітей з бронхіальною астмою, та у 1,8 разів частіше, ніж в підгрупі дітей з пневмоніями (рис. 3.4.Б).

Наявність депресії у переважної кількості хворих з соматоформними респіраторними розладами може свідчити про її ключову роль у виникненні цього розладу. Високу поширеність депресії у дітей із соматоформними розладами (43,2%) також спостерігали у дослідженні L. Рура et al., (2020), в якому припустили, що в окремій категорії дітей в основі соматоформних розладів може лежати депресія, як причина цього розладу (про що свідчать

низькі рівні серотоніну). У той же час існують хворі з соматоформними розладами, які не мають клінічних проявів депресії. Ймовірно, соматоформні вегетативні дисфункції є мультифакторною патологією з різними патогенетичними підтипами [106].

У той же час наявність депресії у хворих дітей з бронхіальною астмою та пневмонією швидше свідчить про її вторинну причину виникнення у відповідь на розвиток основного захворювання, як реакція особистості на стрес, проте вона може погіршувати перебіг та впливати на його прогноз і перебіг [8, 39, 81, 86].



**Рис. 3.4 А.** – Структура депресивних розладів у дітей з пульмонологічною патологією. **Б** - Структура депресивних розладів в залежності від нозологічної пульмонологічної патології [81].

Важливим показником депресії є її ступінь тяжкості. Так, у загальній когорті дітей переважав легкий ступінь депресії - у 56 (81,1 %) хворих дітей, середній - у 13 (19,9 %) дітей. Тяжкого ступеня депресії не виявили в нашому дослідженні у дітей з пульмонологічною патологією. Така тенденція спостерігалася і в підгрупах порівняння. У підгрупі дітей з соматоформними

розладами (n=37) легка депресія визначалася у 28 (75,6 %) осіб, середня у 9 (24,4 %), у підгрупі дітей з бронхіальною астмою (n=12) легку ступінь депресивних розладів виявлено у 10 (83,3 %), середню - у 2 (16,7 %), у підгрупі дітей з пневмонією легка депресія визначалася у 18 (90,0 %) осіб, середня у 2 (10,0 %) випадках [81].

За даними опитувальника, найбільша кількість дітей із депресією зустрічалася у віковий період 10-14 років (у 30 осіб, що становило 43,5 %). З дещо меншою частотою депресія зустрічалася у віковий період 6-9 років (у 25 дітей, що становило 36,2 %) та з найменшою частотою зустрічалася у дітей старшого підліткового віку 15-17 років (у 16 дітей або 20,3 %).

Одним із можливих важливих факторів частого виникнення депресії у дітей молодшого підліткового віку (10-14 років) може бути становлення особи і початок пубертатного періоду, що може призводити до підвищеної чутливості до різних стресових факторів, про що свідчать дані інших авторів [81, 106].

Депресія частіше зустрічалася у дівчаток (52,2 % та 47,8 %, відповідно), що підтверджує наявність жіночої статі одним із факторів ризику розвитку депресії. Найбільша кількість балів за шкалою депресії визначалася у дітей із соматоформними респіраторними розладами, значно менша кількість балів визначалася у дітей з пневмоніями та найменшою була у хворих на бронхіальну астму. В них значно переважала тривожність.

Так, у хворих дітей з соматоформними респіраторними розладами кількість балів, за даними шкали М.Ковач, становила  $59,8 \pm 10,6$  і значно перевищувала кількість балів у дітей з бронхіальною астмою -  $48,8 \pm 10,8$  (95% ДІ: 6,5 - 15,5;  $p < 0,0001$ ) та у дітей з пневмоніями -  $52,2 \pm 9,9$  (95% ДІ: 3,2 - 12,0;  $p < 0,0009$ ) [81].

Рецидивуюча бронхіальна астма у дітей часто асоціюється з такими емоційними порушеннями як тривога і депресія, які мають значний негативний вплив на її перебіг. У дослідженні Т. Deraz et al. (2018) у 34,4% дітей з бронхіальною астмою спостерігалася тривожна симптоматика, а у 33,3 % депресивна.

Діти з бронхіальною астмою у поєднанні з депресією частіше зверталися на швидку медичну допомогу з приводу основного захворювання, ніж діти без депресії. Більше того, важка астма, неконтрольована астма та супутня депресія були незалежними факторами ризику тривожності у дітей із астмою. Також, тривалість бронхіальної астми більше 5 років і наявність іншої atopічної хвороби були незалежними факторами ризику депресії у дітей [84,86].

Слід також зазначити, що виразність депресії значимо була вища у дівчаток, ніж у хлопчиків. Так, кількість балів, за даними шкали депресії, у дівчаток становила  $63,9 \pm 4,8$ , тоді як у хлопчиків –  $60,0 \pm 3,9$  (95% ДІ: 1.8 – 6,0;  $p < 0,0005$ ) [49, 81].

Таким чином, у 96,9 % дітей шкільного віку з пульмонологічною патологією виявлялась помірна і виражена особистісна тривога та в 87,7 % дітей - реактивна тривожність. Найбільш часто важкий ступінь особистісної і реактивної тривоги виявляли у дітей з соматоформними респіраторними розладами з вірогідним переважанням у дівчат. ГВС, як класичний прояв соматоформного респіраторного розладу, зустрічався у кожній п'ятій дитині з пульмонологічною патологією (19,1 %), однак, найбільш виражені його прояви були при коморбідності з бронхіальною астмою.

У 52,6 % дітей з пульмонологічною патологією виявляли ознаки легкого і середнього ступеню важкості соматизованої депресії, переважаючи у дівчаток, у дітей віком 10-14 років та у дітей з соматоформними респіраторними розладами. Афективні розлади були основою для низької задоволеності якістю життя у дітей з захворюваннями органів дихання. Отримані дані мають важливе соціальне значення.

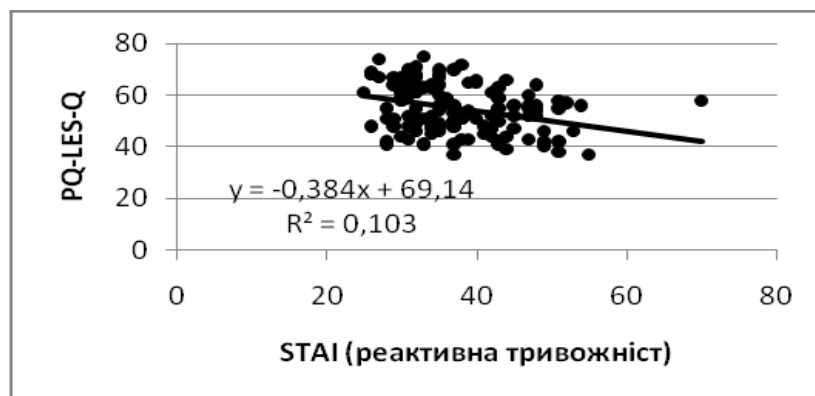
### **3.4 Кореляційні зв'язки між афективними станами та розвитком ГВС у дітей**

Гіпервентиляційний синдром виявляли у дітей як з запальними захворюваннями дихальної системи, так і з соматоформними респіраторними розладами, однак в останній когорті дітей він зустрічався значно частіше.



Враховуючи отримані дані, можна запідозрити певний взаємозв'язок між наявністю і вираженістю тривожності та розвитком ГВС. Для встановлення цього взаємозв'язку були використані кореляційний і регресивний аналізи.

Так, аналіз діаграми показав особливості взаємозв'язку між зростанням реактивної тривожності та якістю життя пацієнтів із пульмонологічною патологією (рис. 3.5).



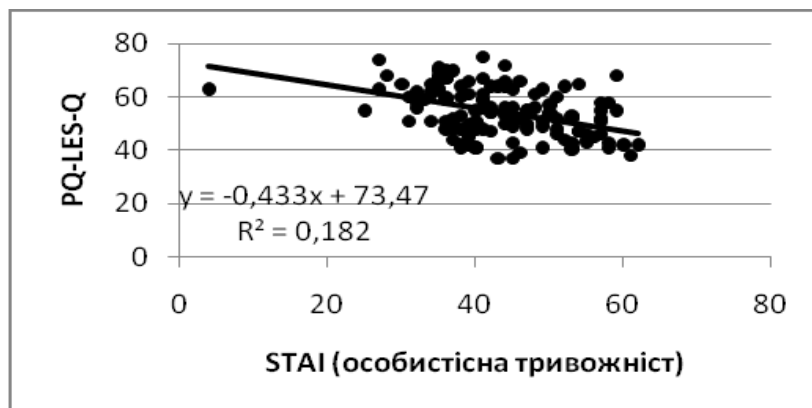
**Рис. 3.5.** Кореляційні взаємозв'язки між реактивною тривожністю, за шкалою тривожності Спілбергера-Ханіна, і задоволеністю якістю життя, за опитувальником PQ-LES-Q, при  $p < 0,05$  [86].

Коефіцієнт детермінації  $R^2 = 0,103$  показує, що у 10,3 % випадків зростання балів по шкалі реактивної тривожності Спілбергера-Ханіна призводить до зниження балів по шкалі PQ-LES-Q.

Розрахований коефіцієнт кореляції  $r$  становить  $-0,321$  ( $p < 0,0001$ ), що свідчить про встановлений достовірний зворотній і помірний кореляційний зв'язок між значеннями за шкалою STAI (реактивна тривожність) та шкалою якості життя, тобто при збільшенні балів по шкалі реактивної тривожності, знижується бальна оцінка за шкалою PQ-LES-Q, що може свідчити про вагоме значення реактивної тривожності в зниженні якості життя у дітей з пульмонологічною патологією.

На рисунку 3.6 показано діаграму, яка відображує особливості взаємозв'язку між особистісною тривожністю та якістю життя дітей з захворюваннями дихальних шляхів.

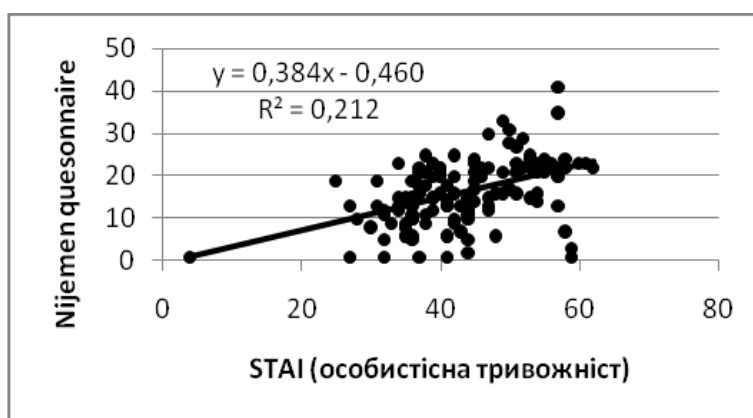
Коефіцієнт детермінації  $R^2 = 0,182$  показує, який вказує, що у 18,2 % випадків зростання балів по шкалі особистісної тривожності Спілбергера-Ханіна призводить до зниження балів по шкалі PQ-LES-Q. Розрахований коефіцієнт кореляції  $r$  становить  $-0,429$  ( $p < 0,0001$ ).



**Рис. 3.6.** Кореляційний взаємозв'язок між особистісною тривожністю та задоволеністю якістю життя за опитувальником PQ-LES-Q, при  $p < 0,05$  [86].

Таким чином, виявлено достовірний зворотній і помірний кореляційний зв'язок між значеннями за шкалою особистісна тривожності та шкалою якості життя, що може свідчити про значення особистісної тривожності в зниженні якості життя у хворих з пульмонологічною патологією.

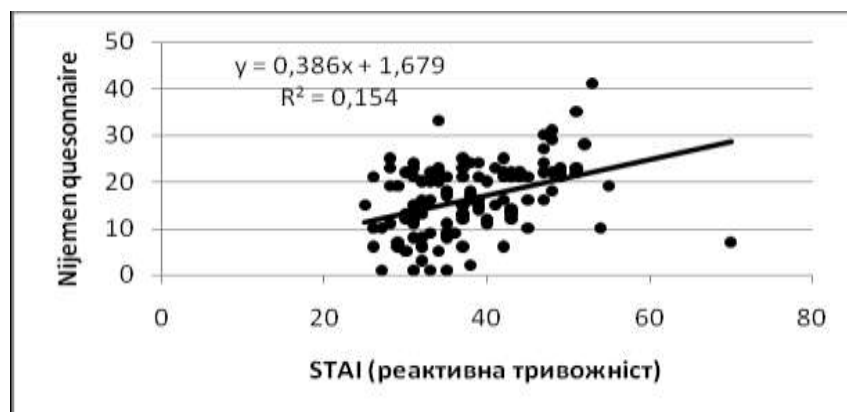
На рисунку 3.7 відображено діаграму взаємозв'язку між зростанням особистісної тривожної симптоматики та виникненням ГВС.



**Рис. 3.7.** Кореляційний взаємозв'язок між особистісною тривожністю і вираженістю гіпервентиляційного синдрому у дітей з пульмонологічною патологією, при  $p < 0,05$  [86].

Коефіцієнт детермінації  $R^2 = 0,181$  показує, що у 18,1 % випадків зростання балів по шкалі особистісної тривоги Спілбергера-Ханіна призводить до зростання балів по Наймігенському опитувальнику з можливим виникнення ГВС. Розрахований коефіцієнт кореляції  $r$  становить 0,426 ( $p < 0,0001$ ), що свідчить про, виявлений достовірний прямий і помірний кореляційний зв'язок між значеннями за шкалою STAI (особистісна тривожність) та Наймігенським опитувальником ГВС, тобто при збільшенні балів по шкалі STAI (особистісна тривожність), збільшується бальна оцінка за Наймігенським опитувальником, що може свідчити про значення тривожної симптоматики в розвитку ГВС.

Особливості взаємозв'язку між реактивною тривожністю і виникненням ГВС відображено на рисунку 3.8.



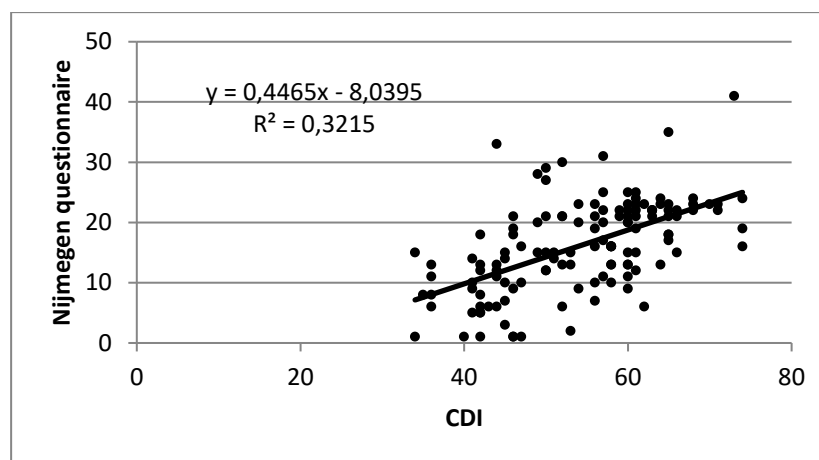
**Рис. 3.8.** Кореляційні взаємозв'язки між реактивною тривожністю і вираженістю гіпервентиляційного синдрому у дітей з пульмонологічною патологією, при  $p < 0,05$  [86].

При пошуку кореляційних зв'язків між реактивною тривожністю і вираженістю гіпервентиляційного синдрому у дітей з пульмонологічною патологією виявлено, що коефіцієнт детермінації  $R^2 = 0,154$ , який показує, що у 15,4 % випадків зростання балів по шкалі реактивної тривоги за шкалою Спілбергера-Ханіна призводить до зростання балів по Наймігенському опитувальнику. Розрахований коефіцієнт кореляції  $r$  становить 0,393 ( $p < 0,0001$ ), що свідчить про виявлений достовірний прямий помірний

кореляційний зв'язок між значеннями за шкалою STAI (реактивна тривожність) та Наймігенським опитувальником ГВС, тобто при збільшенні балів по шкалі STAI (реактивна тривожність), збільшується бальна оцінка за Наймігенським опитувальником, що підтверджує значення тривожної симптоматики в розвитку ГВС. Враховуючи отримані дані, можна помітити певний взаємозв'язок між наявністю соматизованої депресії і розвитком ГВС також.

Зниження якості життя у дітей з соматоформними (функціональними) і органічними захворюваннями дихальної системи також обумовлено наявністю депресивних розладів. Для виявлення такої залежності використовували кореляційний і регресивний аналіз.

На рисунку 3.9 показано діаграму лінійної регресії, яка вказує на прямий зв'язок між значеннями за шкалою депресії CDI і Наймігенським опитувальником ГВС.

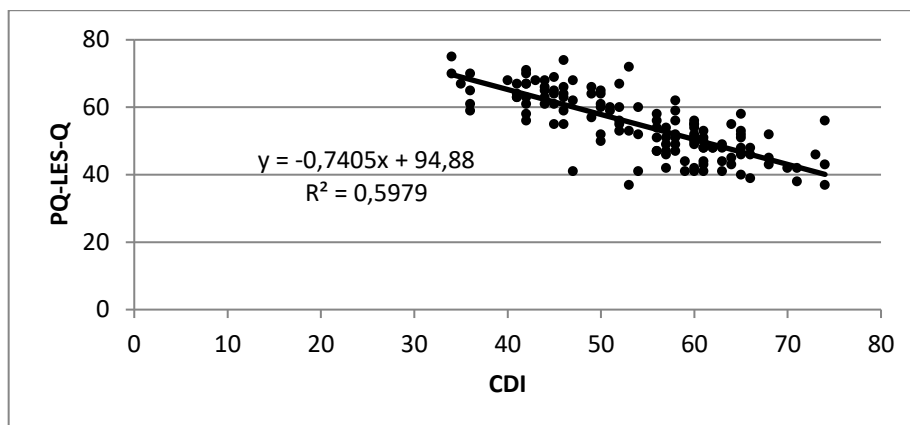


**Рис. 3.9.** Взаємозв'язок між показниками шкали CDI і розвитком гіпервентиляційного синдрому, за Наймігенським опитувальником, у дітей з пульмонологічною патологією, при  $p < 0,05$  [81].

Аналіз діаграми показав деякі особливості взаємозв'язку між депресивними розладами і ГВС. Коефіцієнт детермінації  $R^2 = 0,321$  показує, що в 32,1 % випадках зростання балів за шкалою депресії призводить до збільшення балів по Наймігенському опитувальнику. Розрахований коефіцієнт кореляції  $r$  складає 0,565 ( $p < 0,0001$ ), вказуючи на достовірний прямий і

середньої сили кореляційний взаємозв'язок між значеннями шкали CDI і Наймігенським опитувальником ГВС, що свідчить про велике значення депресивної симптоматики у розвитку останнього.

На рисунку 3.10 вказана діаграма лінійної регресії, яка вказує на прямий зв'язок між зростанням депресивної симптоматики, за шкалою CDI, і якістю життя дітей з пульмонологічною патологією, за опитувальником PQ-LES-Q.



**Рис. 3.10.** Взаємозв'язок між показниками шкали депресії М.Ковач і задоволеністю якістю життя дітей за опитувальником PQ-LES-Q, при  $p < 0,05$  [81].

Коефіцієнт детермінації  $R^2 = 0,598$  показує, що в 59,8 % випадків зростання балів за шкалою депресії приводить до зниження балів за дитячою шкалою якості життя PQ-LES-Q. Розрахований коефіцієнт кореляції складає 0,773 ( $p < 0,0001$ ), який вказує на виявлено достовірний зворотній і сильний кореляційний зв'язок між значеннями шкали CDI і шкали якості життя PQ-LES-Q. Отримані дані свідчать про значний негативний вплив депресивних розладів на якість життя дітей з пульмонологічною патологією.

**Резюме:** Отже, у обстежених дітей шкільного віку з пульмонологічною патологією визначили наступне:

- у 96,9 % дітей виявлено помірну або виражену особистісну тривогу, а у 87,7 % осіб - реактивну тривогу, переважаючи вдвічі у дівчаток та серед дітей віком 15-17 років;

- важку собістісну тривожність найбільш часто діагностували у підгрупі дітей з соматоформними респіраторними розладами, в той час як реактивна тривожність найчастіше мала місце в підгрупі дітей з бронхіальною астмою;

- гіпервентиляційний синдром виявили у 19,1 % дітей з пульмонологічною патологією, який в 1,8 разів частіше виявляли у дівчаток, ніж у хлопчиків (64 % та 36 % відповідно), вірогідно переважаючи у дітей із бронхіальною астмою, порівняно з дітьми із соматоформними розладами (95% ДІ: 4,9 – 9,3;  $p < 0,0001$ );

- встановлено, що в основі розвитку гіпервентиляційного синдрому є емоційні порушення, про що свідчить виявлений прямий та помірний кореляційний зв'язок між даними дитячої шкали депресії та частотою розвитку даного синдрому, достовірний прямий помірний кореляційний зв'язок між значеннями за шкалою реактивної та особистісної тривожності і Наймігенським опитувальником;

- у 52,6 % дітей з пульмонологічною патологією виявлено депресивні розлади. Основну структуру депресії становили 53,6 % дітей із соматоформними розладами, у них депресивна симптоматика була більш важка, порівняно з хворими дітьми на бронхіальну астму (95% ДІ: 6,5 – 15,5;  $p < 0,0001$ ) і порівняно з хворими на пневмонії (95% ДІ: 3,2 – 12,0;  $p < 0,0009$ ). Депресивні розлади зустрічалися частіше і були важчими у дівчаток у порівнянні з хлопчиками (95% ДІ: 1,8 – 6,0;  $p < 0,0005$ );

- найбільш ймовірно, що в основі низької задоволеності якістю життя у хворих дітей з пульмонологічною патологією можуть бути депресивні порушення, про що свідчить зворотній і сильний кореляційний зв'язок між даними шкали депресії та шкали якості життя, де  $r = -0,773$  ( $p < 0,0001$ );

- для оптимізації підходів до лікування та профілактики легеневої патології дитячого віку слід розглядати не лише основні механізми розвитку основного захворювання, а й психоемоційний стан пацієнта. Раннє встановлення емоційних порушень, особливо депресії, своєчасне скерування до

дитячого невролога або психіатра може підвищити ефективність лікування, соціальну адаптацію, а також покращити перебіг і зменшити частоту рецидивів захворювання.

Результати досліджень, що представлені у даному розділі дисертації, висвітлені у статтях, опублікованих у фахових наукових виданнях, що входять до переліку міжнародної наукометричної бази **SCOPUS** [81, 86] та фаховому журналі України [41], в тезах [40, 49].

**РОЗДІЛ 4****РОЛЬ НЕЙРОТРАНСМІТЕРІВ (СЕРОТОНІНУ ТА ГАМК) І ВІТАМІНУ Д В РОЗВИТКУ І ПЕРЕБІГУ СОМАТОФОРМНИХ РЕСПІРАТОРНИХ РОЗЛАДІВ, ЗАПАЛЬНИХ І АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ**

Правильне функціонування центральної нервової системи, психічної сфери людини залежить від балансу між збуджувальними і гальмівними нейромедіаторними системами, дисбаланс якої може сприяти розвитку фізіопатологічних тривожних та інших емоційних розладів. В даному підрозділі проведено дослідження рівнів основних нейротрансмітерів – серотоніну і гамма-масляної кислоти (ГАМК) та вітаміну Д з метою вивчення їх впливу на перебіг захворювань дихальної системи, асоційованих з афективними розладами у дітей шкільного віку.

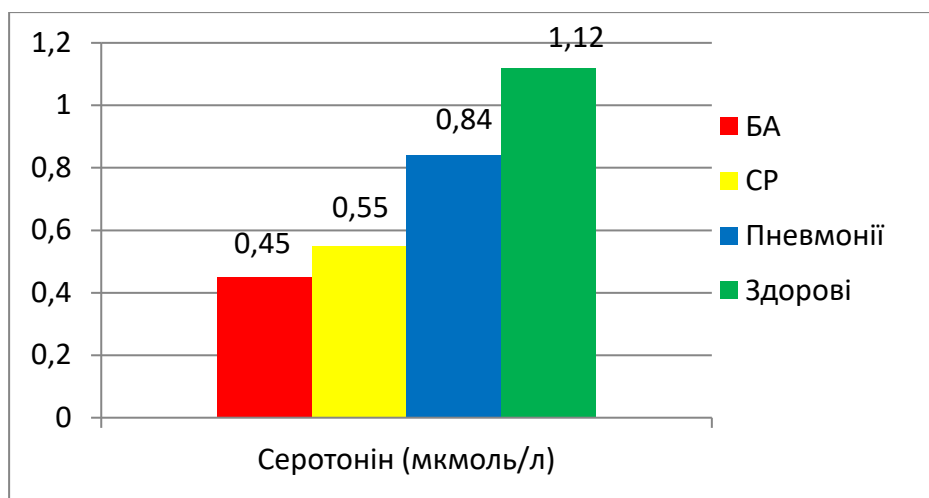
**4.1 Роль нейротрансмітерів серотоніну і ГАМК у перебігу соматоформних респіраторних розладів, запальних і алергічних захворювань дихальної системи у дітей.**

При дослідженні серотоніну в сироватці крові дітей шкільного віку з пульмонологічною патологією виявлено, що рівень його був достовірно нижчим, ніж у дітей контрольної групи:  $0,62 \pm 0,53$  мкмоль/л та  $1,12 \pm 0,61$  мкмоль/л, відповідно (95% ДІ,  $0,27-0,73$  мкмоль/л,  $p < 0,0001$ ), що може свідчити про його важливу роль в розвитку емоційних порушень у цієї категорії хворих. Значущої різниці в концентрації серотоніну в залежності від статі не було:  $0,58 \pm 0,47$  мкмоль/л і  $0,69 \pm 0,61$  мкмоль/л, відповідно ( $p > 0,05$ ) [39].

Неочікувано, але найнижчий рівень серотоніну визначався у хворих на бронхіальну астму, складаючи  $0,45 \pm 0,38$  мкмоль/л, і був в 2,5 рази нижчим, порівняно з дітьми контрольної групи, у яких його рівень складав  $1,12 \pm 0,61$  мкмоль/л (95% ДІ,  $0,40-0,93$  мкмоль/л,  $p < 0,0001$ ), та у дітей з позалікарняними



пневмоніями (рис. 4.1).



**Рис. 4.1.** Середні рівні серотоніну в сироватці крові дітей шкільного віку з пульмонологічною патологією, при  $p < 0,05$  [39].

Рівень серотоніну в сироватці крові у хворих дітей з соматоформними респіраторними розладами також був у 2 рази нижчим, порівняно з контрольною групою дітей, і складав  $0,55 \pm 0,43$  мкмоль/л (95% ДІ, 0,32-0,82 мкмоль/л,  $p < 0,0001$ ). У хворих на пневмонії статистичної значущості в різниці рівнів серотоніну з контрольною групою виявлено не було (табл. 1).

Такі дані свідчать про схожість механізмів виникнення афективних та соматичних симптомів при соматоформних (психосоматичних) респіраторних розладах і при бронхіальній астмі.

При дослідженні нейромедіаторів у дітей з бронхіальною астмою та амбулаторними пневмоніями ми не виявили значущої різниці в концентраціях ГАМК між хворими дітьми і дітьми контрольної групи, хоча тенденція до її зростання була у хворих на пневмонії (табл. 4.1).

Дані таблиці свідчать, що при порівняння рівнів серотоніну між дітьми з бронхіальною астмою і соматоформними респіраторними розладами не продемонструвало статистичної різниці, однак, порівняно з хворими на пневмонії, рівень серотоніну був значуще нижчим у хворих на бронхіальну астму (95% ДІ, 0,11-0,67 мкмоль/л,  $p < 0,007$ ) та у хворих на соматоформні

респіраторні розлади (95% ДІ, 0,002-0,58 мкмоль/л,  $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.1

### Рівні серотоніну і ГАМК залежно від клінічної патології

	Серотонін (мкмоль/л)				ГАМК (мкмоль/л)			
	N	M±σ	95% ДІ	P	N	M±σ	95% ДІ	P
Бронхіальна астма	30	0,45±0,38	0,40-0,93	<0,0001	30	0,006±0,01	-	>0,05
Здорові	30	1,12±0,61			30	0,005±0,01		
Пневмонії	30	0,84±0,66	-	-	30	0,010±0,018	-	>0,05
Здорові	30	1,12±0,61			30	0,005±0,01		
СРР	30	0,55±0,43	0,32-0,82	<0,0001	30	0,005±0,01	-	>0,05
Здорові	30	1,12±0,61			30	0,005±0,01		

Примітка. P - достовірність різниці рівнів нейротрансмітерів у дітей шкільного віку в залежності від пульмонологічної патології, при  $p < 0,05$  [39].

Отримані дані ще раз підтверджують схожість механізмів виникнення афективних станів при бронхіальній астмі і соматоформних вегетативних дисфункціях.

#### 4.2 Роль вітаміну Д3 у перебігу соматоформних респіраторних розладів, запальних і алергічних захворювань дихальної системи у дітей.

Дані щодо впливу вітаміну Д на перебіг різноманітних патологій, зокрема на респіраторні захворювання у дітей, є досі суперечливими і потребують подальших досліджень.

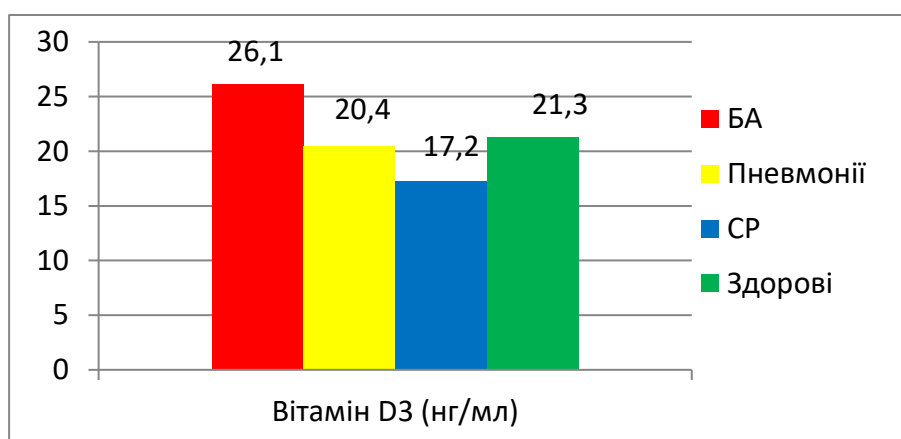
У нашому дослідженні виявлено, що рівень вітаміну Д в сироватці крові у хворих дітей з пульмонологічною патологією складав  $21,2 \pm 7,5$  нг/мл і практично не відрізнявся від дітей контрольної групи, де його рівень складав  $21,3 \pm 9,7$  нг/мл, однак спостерігалась його достовірно нижча концентрація в осіб

жіночої статі ( $18,4 \pm 4,9$  нг/мл) порівняно з чоловічою ( $22,1 \pm 9,0$  нг/мл), (95% ДІ, 0,3-7,0 нг/мл,  $p < 0,03$ ).

Неочікувані результати ми також отримали під час дослідження рівнів вітаміну Д в окремих категоріях хворих, що може свідчити про його специфічну роль в розвитку емоційних порушень при цих патологіях (рис. 4.2).

Рівень вітаміну Д був неочікувано найвищим саме у хворих з частково контрольованою бронхіальною астмою, склавши  $26,1 \pm 8,1$  нг/мл, і був достовірно вищим порівняно з дітьми контрольної групи -  $21,3 \pm 9,7$  нг/мл (95% ДІ, 0,2-9,4 нг/мл,  $p < 0,04$ ).

Порівнюючи показники вітаміну Д у дітей залежно від нозологічної форми захворювання, виявлено, що у хворих дітей з важкою бронхіальною астмою рівень вітаміну Д був значуще вищим порівняно з хворими на пневмонії (95% ДІ, 1,8-9,5 нг/мл,  $p < 0,004$ ) та порівняно з дітьми з соматоформними респіраторними розладами (95% ДІ, 5,5-12,3 нг/мл,  $p < 0,0001$ ).



**Рис. 4.2.** Середній рівень вітаміну Д в сироватці крові дітей з пульмонологічною патологією і в дітей контрольної групи, при  $p < 0,05$  [39].

Рівень вітаміну Д в сироватці крові у хворих дітей з соматоформними респіраторними розладами, був найнижчим –  $17,2 \pm 4,5$  нг/мл, порівнюючи з іншими категоріями хворих дітей і порівняно з дітьми контрольної групи (95% ДІ, 0,2-8,0 нг/мл,  $p < 0,04$ ).

У хворих на пневмонії рівень вітаміну Д практично не відрізнявся від дітей контрольної групи, що відображено в таблиці 2.

Разом з тим, спостерігали збільшення рівнів вітаміну Д у хворих з важким перебігом бронхіальної астми, що може свідчити про порушення його метаболізму в даній групі дітей.

Таблиця 4.2

**Рівні вітаміну D<sub>3</sub> у дітей з пульмонологічною патологією та дітей контрольної групи**

	Вітамін D <sub>3</sub> (нг/мл)			
	N	M±σ	95% ДІ	P
БА	30	26,1±8,1	0,2-9,4	<0,04
Здорові	30	21,3±9,7		
Пневмонії	30	20,4±6,7	-	-
Здорові	30	21,3 ±9,7		
СВДДС	30	17,2±4,5	0,2-8,0	<0,04
Здорові	30	21,3±9,7		

Примітка. P - достовірність різниці рівнів 25-OHD<sub>3</sub> у дітей з пульмонологічною патологією та в дітей контрольної групи, при p<0,05 [39].

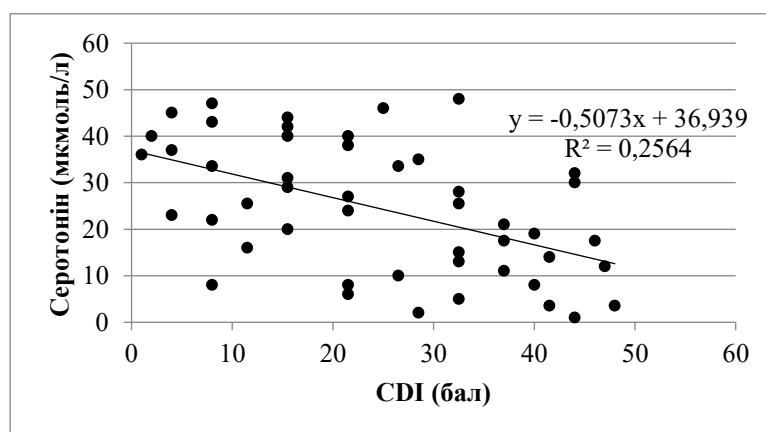
У нашому дослідженні значуще низький рівень вітаміну Д спостерігали лише у хворих на соматоформні респіраторні розлади, що може свідчити про залучення вітаміну Д в їхній розвиток через певні механізми. Зокрема потребує дослідження взаємозв'язок між вітаміном Д та обміном нейромедіаторів, які можуть бути залучені в розвиток соматоформних розладів. Так, у хворих з соматоформними розладами поряд з низьким рівнем вітаміну Д паралельно спостерігався і знижений рівень серотоніну. Це може вказувати на непрямий вплив вітаміну Д на обмін серотоніну в цій категорії дітей. В той же час поряд з низьким рівнем серотоніну у хворих на бронхіальну астму спостерігали збільшення рівнів вітаміну Д. Такі дані можуть свідчити про неоднакові механізми впливу вітаміну Д на виникнення афективних розладів у дітей на

різні респіраторні захворювання [39].

#### 4.3 Кореляційні зв'язки між нейротрансмітерами (серотоніном і ГАМК) та вітаміном Д3 у дітей з соматоформними респіраторними розладами, запальними і алергічними захворюваннями у дітей.

Враховуючи отримані дані, які вказують на можливий взаємозв'язок між концентраціями серотоніну, ГАМК і вітаміну Д при афективних станах, асоційованих з респіраторними захворюваннями у дітей, як одного з можливих ланцюгів патогенезу їх розвитку, були використані кореляційний і регресивний аналізи для встановлення цього взаємозв'язку.

Діаграма лінійної регресії (рис. 4.3) вказує на помірний зворотній зв'язок між концентраціями в сироватці крові серотоніну і збільшенням тяжкості депресії, за шкалою М.Ковач, в обстежених дітей з пульмонологічною патологією. Аналіз діаграми показав особливості взаємозв'язку між серотоніном і даними шкали депресії М.Ковач. Рівняння регресії  $y = -0,5073x + 36,939$  вказує на зворотній зв'язок між серотоніном і ступенем тяжкості депресії.



**Рис. 4.3.** Взаємозв'язок між концентрацією серотоніну в сироватці крові і тяжкістю депресії, за шкалою М.Ковач, у дітей з пульмонологічною патологією, при  $p < 0,05$  [39].

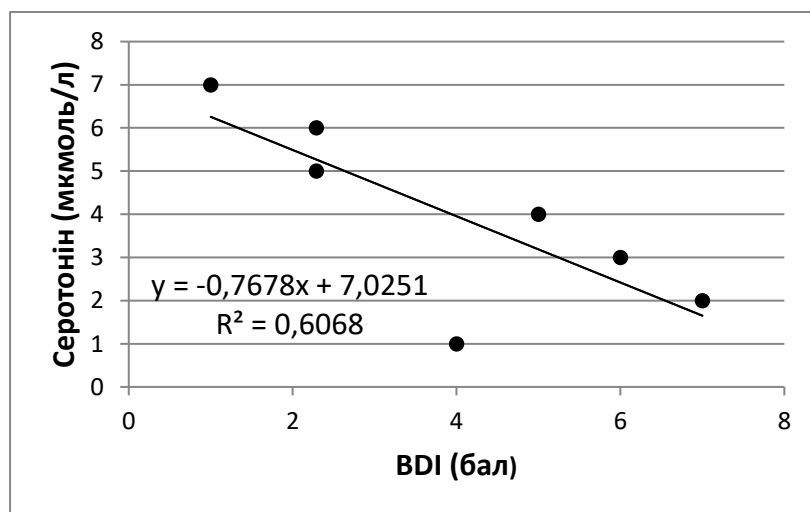
Коефіцієнт детермінації  $R^2 = 0,2564$  показує, що в 25,6 % випадків зміни

концентрації серотоніну призводять до зміни (зростання) балів за шкалою CDI. Розрахований коефіцієнт кореляції  $r$  становить  $-0,50$  (95% ДІ для  $r$ ,  $-0,6953$  до  $-0,2510$ ,  $p < 0,0001$ ) і свідчить, що зв'язок між серотоніном та вираженістю депресії, за шкалою депресії, помірний і зворотній.

Залежно від нозологічної патології подібний взаємозв'язок між серотоніном і ступенем тяжкості депресії було виявлено у хворих на бронхіальну астму і з соматоформними респіраторними розладами.

На рисунку 4.4 зазначена діаграма лінійної регресії, яка вказує на сильний зворотній зв'язок між концентраціями в сироватці крові серотоніну і збільшенням тяжкості депресії за шкалою М.Ковач у дітей з бронхіальною астмою.

Аналіз діаграми показав особливості взаємозв'язку між серотоніном і даними шкали депресії. Так, рівняння регресії  $y = -0,7678x + 7,0251$  вказує на зворотній зв'язок між серотоніном і ступенем тяжкості депресії за шкалою М.Ковач.



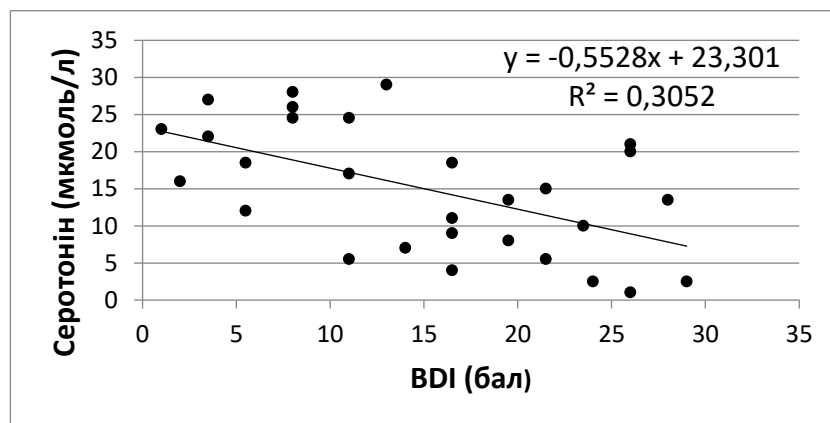
**Рис. 4.4.** Взаємозв'язок між концентрацією в сироватці крові серотоніну та тяжкістю депресії, за шкалою депресії М.Ковач, у хворих на бронхіальну астму, при  $p < 0,05$ .

Коефіцієнт детермінації  $R^2 = 0,6068$  показує, що в 60,7 % випадків зміни концентрації серотоніну призводить до зміни (зростання) балів за шкалою CDI.

Розрахований коефіцієнт кореляції  $r$  становить  $-0,77$  (95% ДІ для  $r$ ,  $-0,9668$  до  $0,0233$ ,  $p < 0,022$ ) і свідчить, що зв'язок між серотоніном і тяжкістю депресії сильний і зворотній.

На рисунку 4.5 зазначена діаграма лінійної регресії, яка вказує на помірний зворотній зв'язок між концентраціями в сироватці крові серотоніну і депресивними станами в підгрупі дітей з соматоформними респіраторними розладами.

Аналіз діаграми показав особливості взаємозв'язку між серотоніном і даними шкали депресії. Рівняння регресії  $y = -0,5528x + 23,301$  вказує на зворотній зв'язок між серотоніном і ступенем тяжкості депресії. Коефіцієнт детермінації  $R^2 = 0,3052$  показує, що в 30,5 % випадків зміни концентрації серотоніну призводить до зміни (зростання) балів за шкалою депресії М.Ковач.



**Рис. 4.5.** Взаємозв'язок між концентрацією в сироватці крові серотоніну та тяжкістю депресії за шкалою М.Ковач у дітей з соматоформними респіраторними розладами, при  $p < 0,05$ .

Розрахований коефіцієнт кореляції  $r$  становить  $-0,55$  (95% ДІ для  $r$ ,  $-0,7678$  до  $0,2198$ ,  $p < 0,001$ ) і свідчить, що зв'язок між серотоніном і тяжкістю депресії помірний і зворотній.

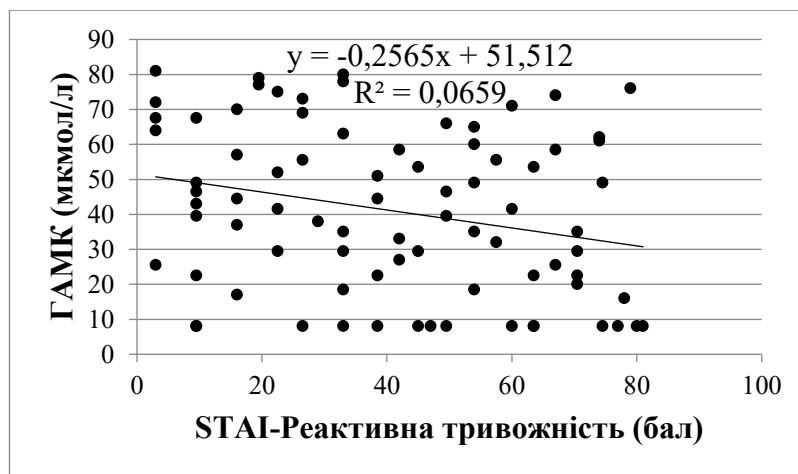
Значущого кореляційного зв'язку між цими показниками у хворих на позалікарняну пневмонію знайдено не було.

Вважається, що мозкові ланцюги в мигдалеподібному тілі містять

гальмівні мережі ГАМК-ергічних інтернейронів, тому цей нейромедіатор відіграє ключову роль у модуляції реакцій тривоги як в нормальному, так і в патологічному стані. Поглиблене вивчення нейробіологічних мереж, що лежать в основі тривоги, і того як вони дерегулюються при тривожних розладах, має вирішальне значення не тільки для розуміння клінічних особливостей, але й для пропозиції індивідуальних методів лікування [132, 141].

Певна значуща залежність між рівнями ГАМК та тяжкістю саме реактивної, а не особистісної тривоги, спостерігалась як в загальному, так і в окремих категоріях хворих дітей (рис. 4.6).

Зазначена діаграма лінійної регресії (рис. 6) вказує на помірний зворотній зв'язок між концентраціями в сироватці крові ГАМК і збільшенням тяжкості реактивної тривоги за шкалою тривоги в усіх обстежених дітей з пульмонологічною патологією.



**Рис. 4.6.** Взаємозв'язок між концентрацією в сироватці крові ГАМК та тяжкістю реактивної тривоги за шкалою Спілбергера-Ханіна (STAI), при  $p < 0,05$ .

Аналіз діаграми свідчить про особливості взаємозв'язку між ГАМК і даними шкали STAI щодо реактивної тривоги. Рівняння регресії  $y = -0,2565x + 51,512$  вказує на зворотній зв'язок між ГАМК і ступенем тяжкості реактивної тривоги. Коефіцієнт детермінації  $R^2 = 0,0659$  показує, що в 6,6 % випадків зміни



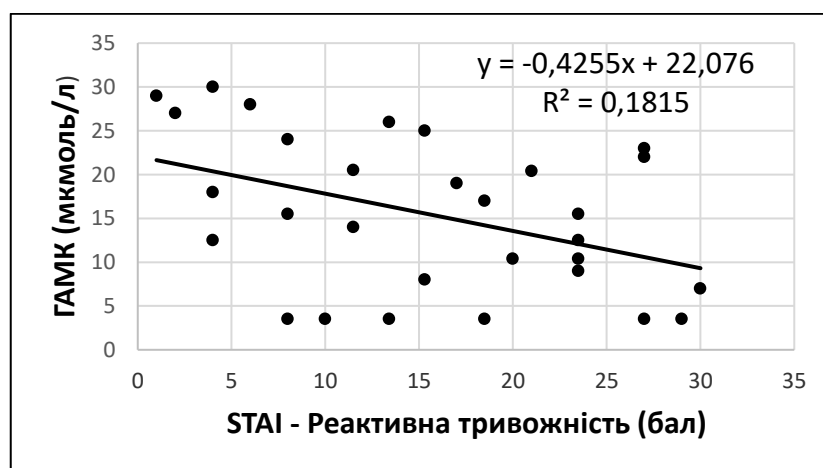
концентрації ГАМК призводить до зміни (зростання) балів за шкалою STAI (шкала тривоги).

Розрахований коефіцієнт кореляції  $r$  становить  $-0,25$  (95% ДІ для  $r$ ,  $-0,4543$  до  $-0,0332$ ,  $p < 0,012$ ) і свідчить, що зв'язок між ГАМК та тяжкістю реактивної тривоги слабкий і зворотній.

Подібний взаємозв'язок між ГАМК і ступенем тяжкості реактивної тривоги було виявлено також у хворих на соматоформні респіраторні розлади.

Так, на рисунку 4.7 зазначена діаграма лінійної регресії, яка вказує на помірний зворотній зв'язок між концентраціями в сироватці крові ГАМК і збільшенням тяжкості реактивної тривоги за шкалою STAI у дітей з соматоформними респіраторними розладами.

Рівняння регресії  $y = -0,4255x + 22,076$  вказує на зворотній зв'язок між ГАМК і тяжкістю реактивної тривоги. Коефіцієнт детермінації  $R^2 = 0,1815$  показує, що в 18,1 % випадків зміни концентрації ГАМК призводить до зміни (зростання) балів за шкалою тривоги. Розрахований коефіцієнт кореляції  $r$  становить  $-0,42$  (95% ДІ для  $r$ ,  $-0,6871$  до  $0,0657$ ,  $p < 0,01$ ) і свідчить, що зв'язок між ГАМК і тяжкістю реактивної тривоги помірний і зворотній.

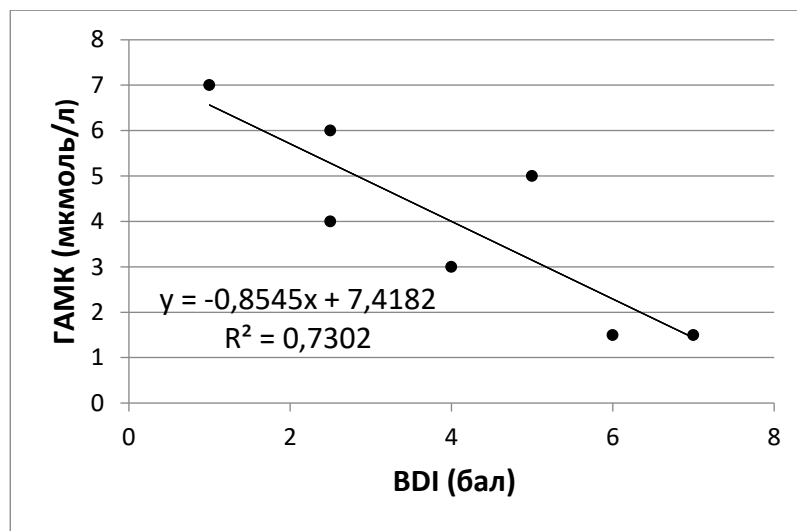


**Рис. 4.7.** Взаємозв'язок між концентрацією в сироватці крові ГАМК та тяжкістю реактивної тривоги за шкалою Спілберга-Ханіна у хворих на соматоформні респіраторні розлади, при  $p < 0,05$ .

Щодо хворих на бронхіальну астму, то у цієї категорії хворих

спостерігались кореляційні зв'язки між ГАМК і депресивною симптоматикою, а не з тривогою.

На рисунку 4.8 зазначена діаграма лінійної регресії, яка вказує на прямий зворотній зв'язок між концентраціями в сироватці крові ГАМК і збільшенням тяжкості депресії, за шкалою М.Ковач, у досліджуваних хворих на бронхіальну астму.



**Рис. 4.8.** Взаємозв'язок між концентрацією в сироватці крові ГАМК та тяжкістю депресії за шкалою депресії М.Ковач у хворих на бронхіальну астму, при  $p < 0,05$ .

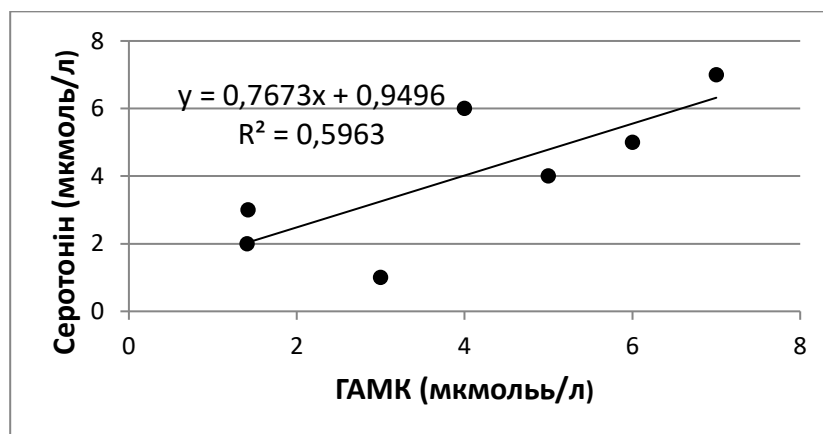
Аналіз діаграми показав особливості взаємозв'язку між ГАМК і даними шкали депресії М.Ковач. Рівняння регресії  $y = -0,8545x + 7,4182$  вказує на зворотній зв'язок між ГАМК і ступенем тяжкості депресії.

Коефіцієнт детермінації  $R^2 = 0,7302$  показує, що в 73,0 % випадків зміни концентрації ГАМК призводить до зміни (зростання) балів за шкалою депресії. Розрахований коефіцієнт кореляції  $r$  становить  $-0,85$  (95% ДІ для  $r$ ,  $-0,9794$  до  $-0,2579$ ,  $p < 0,006$ ) і свідчить, що зв'язок між ГАМК і тяжкістю депресії у дітей з бронхіальною астмою сильний і зворотній.

Отже, отримані дані свідчать, що при поглибленні депресивних розладів у дітей з бронхіальною астмою знижується концентрація ГАМК і навпаки.

На рисунку 4.9 зазначена діаграма лінійної регресії, яка вказує на прямий

зв'язок між концентраціями в сироватці крові серотоніну і ГАМК у дітей з бронхіальною астмою, тобто, при зниженні рівнів серотоніну з компенсаторною метою зростає рівень гальмівного нейротрансмітера – гамма-аміномасляної кислоти.



**Рис. 4.9.** Взаємозв'язок між концентрацією в сироватці крові ГАМК і серотоніну у хворих дітей на бронхіальну астму, при  $p < 0,05$ .

Аналіз діаграми показав особливості взаємозв'язку між серотоніном і ГАМК. Рівняння регресії  $y = 0,7673x + 0,9496$  вказує на зворотній зв'язок між серотоніном і ГАМК.

Так, коефіцієнт детермінації  $R^2 = 0,5963$  показує, що в 59,6 % випадків зміни концентрації серотоніну призводить до зміни концентрації ГАМК (наприклад зниження чи збільшення серотоніну призводить до зниження чи збільшення ГАМК). Розрахований коефіцієнт кореляції  $r$  становить 0,77 (95% ДІ для  $r$ , 0,0233 до 0,9668,  $p < 0,02$ ) і свідчить, що зв'язок між серотоніном і ГАМК сильний і зворотній.

Визначення рівнів серотоніну і ГАМК в учнів підліткового віку з соматоформними розладами, асоційованими з афективними станами, свідчить про порушення їх метаболізму в цій когорті дітей, а саме, зниження рівня серотоніну супроводжувалась зростанням рівня ГАМК.

**Резюме:** Отже, після аналізу лабораторних досліджень рівнів нейротрансмітерів та забезпеченості вітаміном Д дітей з пульмонологічною патологією виявлено наступне:

- дослідження рівнів серотоніну і ГАМК в учнів підліткового віку з соматоформними розладами, асоційованими з афективними станами, свідчить про порушення їх метаболізму в цій когорті дітей;
- найнижчі рівні серотоніну були виявлені у підгрупі дітей з бронхіальною астмою ( $0,45 \pm 0,38$  мкмоль/л), що в 2,5 рази нижче, порівняно з дітьми контрольної групи ( $1,12 \pm 0,61$  мкмоль/л) (95% ДІ, 0,40-0,93 мкмоль/л,  $p < 0,0001$ );
- рівень вітаміну Д був найнижчим ( $17,2 \pm 4,5$  нг/мл) в підгрупі дітей з соматоформними респіраторними розладами, порівнюючи з іншими категоріями хворих дітей і порівняно з дітьми контрольної групи (95% ДІ, 0,2-8,0 нг/мл,  $p < 0,04$ );
- рівень вітаміну Д неочікувано був вищим у хворих на важку бронхіальну астму (склавши  $26,1 \pm 8,1$  нг/мл), у порівнянні з дітьми контрольної групи ( $21,3 \pm 9,7$  нг/мл) (95% ДІ, 0,2-9,4 нг/мл,  $p < 0,04$ ), що може свідчити про порушення його метаболізму в даній когорті дітей;
- коефіцієнт кореляції між серотоніном та вираженістю депресії, за шкалою депресії М.Ковач, у дітей з соматоформними респіраторними розладами помірний і зворотній, у дітей з бронхіальною астмою – сильний і зворотній;
- розрахований коефіцієнт кореляції між ГАМК і тяжкістю депресії, за шкалою М.Ковач, сильний і зворотній (95% ДІ для  $r$ , -0,9794 до -0,2579,  $p < 0,006$ ), а між ГАМК і тяжкістю реактивної тривоги, за шкалою Спілберга-Ханіна, помірний і зворотній (95% ДІ для  $r$ , -0,6871 до 0,0657,  $p < 0,01$ ), між серотоніном і ГАМК - сильний і зворотній (95% ДІ для  $r$ , 0,0233 до 0,9668,  $p < 0,02$ );
- виявлені зв'язки свідчать про синергічну роль серотоніну і ГАМК

в розвитку емоційних розладів у дітей хворих на бронхіальну астму і соматоформну вегетативну дисфункцію дихальної системи.

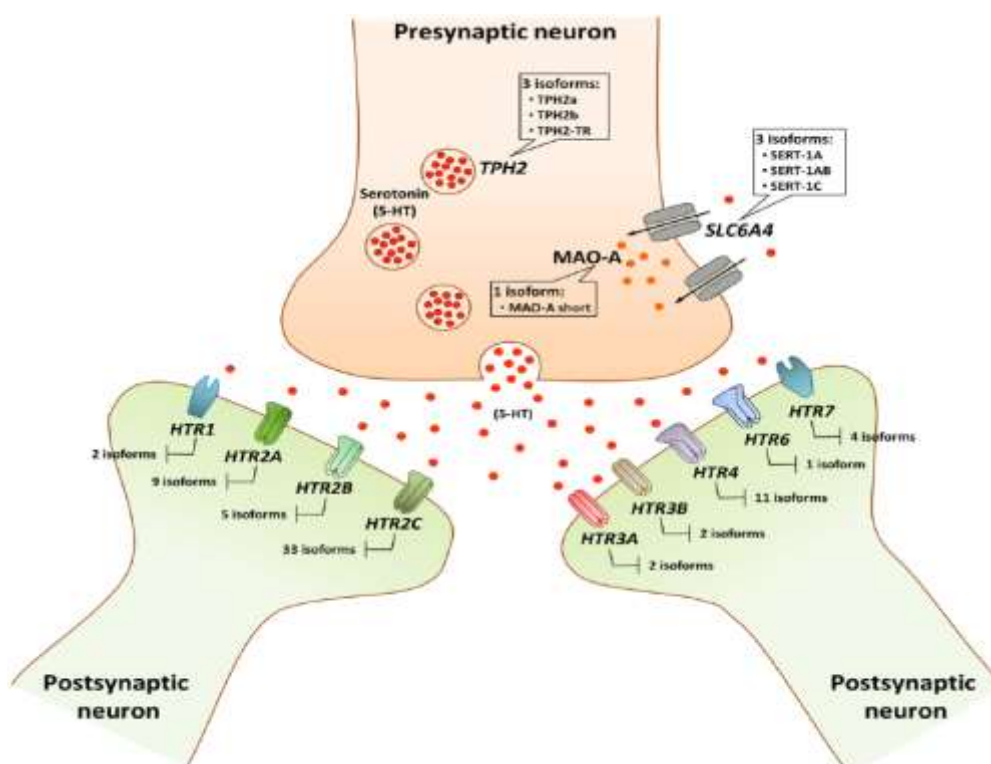
- знижений синтез даних нейротрансмітерів є предиктором схильності як до афективних, так і соматоформних розладів та бронхіальної астми, тяжкість якої у великій мірі залежить від емоційного стану дитини.

Результати досліджень, що представлені у даному розділі дисертації, висвітлені у статті, опублікованій у фаховому науковому виданні України [39] та тезах науково-практичних конференцій зарубіжних країн [50, 158].

## ГЕНЕТИЧНІ ПРЕДИКТОРИ РОЗВИТКУ СОМАТОФОРМНИХ ТА ЗАПАЛЬНИХ І АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ

В генезі розвитку соматоформної вегетативної дисфункції приймають участь різні нейромедіаторні структури. Однією з таких структур в головному мозку та на периферії є серотонінергічна система, функціональна активність якої опосередковується через гени рецепторів і гени – транспортери серотоніну [2].

На рисунку 5.1 показано, що серотонін діє на організм людини через кілька типів і підтипів рецепторів.



**Рис. 5.1.** Рівні 5-НТ контролюються активністю TPH2 (триптофангідроксилаза 2) (TPH), SERT (транспортер) і MAO-A (моноаміноксидаза А). TPH2 має три варіанти: TPH2а, TPH2b і TPH2-TR. SERT має три варіанти (SERT-1A, SERT-1AB, SERT-1C). Що стосується рецепторів

5-HT, то існують численні сплайсингові варіанти, що демонструють відмінності в їх активності, експресії, регуляції, структурі та чутливості до лігандів [83].

Функціональне значення поліморфізму промотора 102T/C (rs6313) в одному з основних генів цієї системи (рецептор серотоніну HTR2A) залишається недостатньо вивченим щодо впливу його на виникнення тривожних, депресивних та соматоформних розладів у дітей взагалі та в контексті респіраторних захворювань, зокрема, тому метою даного підрозділу дослідження було встановити взаємозв'язок між *поліморфізмом* T102C (rs6313) гена рецептора серотоніну HTR2A і схильністю до розвитку соматоформних та коморбідних їм афективних розладів у дітей з респіраторними патологіями [2, 51].

Генетичні дослідження проведено у 90 хворих дітей, в яких було діагностовано амбулаторну пневмонію, бронхіальну астму та соматоформні респіраторні розлади. Середній вік дітей склав  $11,6 \pm 3,3$  років ( $M \pm \sigma$ ), з яких хлопчиків було 57 ( $n = 63,3 \%$ ), дівчаток – 33 ( $n = 36,7 \%$ ).

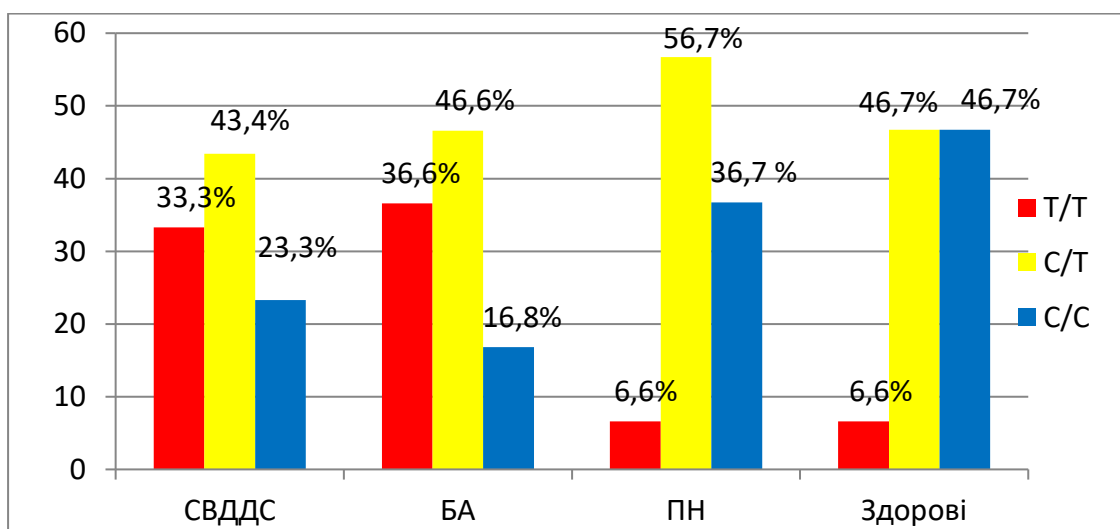
Хворі діти були поділені на три групи: 30 (33,3 %) дітей з бронхіальною астмою, з них 20,0 % дівчаток і 80 % хлопчиків, 30 (33,3 %) дітей з пневмоніями, з них 53,3 % дівчаток та 46,7 % хлопчиків, а також 30 (33,3 %) дітей з соматоформними респіраторними розладами, серед яких з однаковою частотою зустрічалися діти жіночої і чоловічої статі (по 50,0 %). Контрольну групу сформовано з 30 дітей, середній вік яких складав  $12,1 \pm 3,7$  років ( $M \pm \sigma$ ), які не мали емоційних розладів та респіраторної патології.

### **5.1 Частота носійства алельного поліморфізму HTR2A C102T (rs6313) у дітей з пульмонологічною патологією**

Дослідження поліморфізмів гена рецептора серотоніну (5HTR2A) виявило, що у дітей з соматоформними респіраторними розладами,

асоційованими з афективним станами, гомозиготний варіант HTR2A (T/T) виявлено в 5,0 разів частіше, ніж в контрольній групі дітей та дітей з пневмоніями. У дітей з бронхіальною астмою носійство алелю T/T мало місце в 5,5 разів частіше, ніж в контрольній групі дітей і лише у 16,8 % осіб виявлено носійство гомозиготного C/C алелю, що в 3 рази рідше, ніж в контрольній групі дітей. На рисунку 5.2 відображено відсоткове співвідношення дітей із різними варіантами алеля.

Так, серед обстежених нами дітей з соматоформними респіраторними розладами гомозиготний варіант HTR2A (T/T) було виявлено у 10 (33,3 %) осіб. Всі діти – носії T/T алеля мали високий рівень особистісної тривоги ( $51,3 \pm 7,5$  балів) та надмірну реактивну тривогу ( $44,0 \pm 7,0$  балів). Депресія легкого або помірного ступеня спостерігалась у 90 % хворих дітей - носіїв алеля T/T ( $64,3 \pm 4,8$  балів) даної підгрупи. У всіх цих дітей одночасно виявляли тривога і депресію.



**Рис. 5.2.** Частота зустрічаємості алельного поліморфізму HTR2A C102T (rs6313) у дітей з пневмоніями, бронхіальною астмою і соматоформними респіраторними розладами, при  $p < 0,05$  [2].

У 13 (43,4 %) дітей з соматоформними респіраторними розладами виявлено гетерозиготний (C/T) варіант даного гена. У всіх 13 осіб (100 %) виявлялась різного ступеня особистісна тривожність ( $50,0 \pm 7,8$  балів). Також 12



осіб (92,3 %) мали надмірну реактивну тривогу ( $40,6 \pm 6,6$  балів). Депресія легкого або помірного ступеня ( $63,7 \pm 6,6$  балів) спостерігалась у всіх дітей з даним генотипом і поєднувалась з різним ступенем тривожності.

Лише у 7 (23,3 %) дітей з соматоформними респіраторними симптомами виявлено гомозиготний (C/C) варіант даного гена, що в 1,9 рази рідше, ніж у дітей з гетерозиготним варіантом алеля C/T, в 1,4 рази рідше, ніж у дітей – носіїв гомозиготного алеля T/T гена-рецептора серотоніну. У цих дітей виявлялась різного ступеня особистісна ( $45,4 \pm 8,5$  балів) та реактивна тривожність ( $44,2 \pm 6,9$  балів), а також депресія легкого та середнього ступеню ( $64,8 \pm 5,4$  балів).

Отже, у дітей з соматоформними респіраторними розладами, які асоціювалися з емоційними порушеннями, у 76,7 % випадків виявлено носійство T алеля. Ймовірно, алель T гена – рецептора серотоніну є фактором ризику що до розвитку афективних і соматоформних розладів.

Серед обстежених нами дітей з бронхіальною астмою гомозиготний варіант HTR2A (T/T) було виявлено у 11 (36,6 %) осіб, всі з яких (100 %) мали надмірний рівень особистісної тривоги ( $41,8 \pm 7,5$  балів). У 9 хворих (81,8 %) визначався надмірний рівень реактивної ( $38,0 \pm 6,3$  балів). Депресія спостерігалась лише в 1 (9,1 %) хворого та в одному випадку мало місце поєднання тривоги і депресії [2].

У 14 (46,6 %) дітей на бронхіальну астму виявлено гетерозиготний (C/T) варіант даного гена. У 13 осіб (92,8 %) виявлялась різного ступеня особистісна тривожність ( $45,9 \pm 8,9$  балів), у 12 осіб (85,7 %) - надмірна реактивна тривога ( $44,6 \pm 10,5$  балів). Депресія легкого або помірного ступеня спостерігалась у 5 (35,7 %) осіб ( $65,0 \pm 5,7$  балів). У 5 (35,7 %) хворих були наявні і тривога, і депресія.

У 5 (16,8 %) дітей з бронхіальною астмою виявлено гомозиготний (C/C) варіант даного гена, тобто, в 6 разів рідше, ніж при гомозиготному варіанті T/T та гетерозиготному варіанті C/T. У всіх 5 осіб (100 %) виявлялась різного ступеня особистісна тривожність ( $42,6 \pm 6,1$  балів). Також всі 5 осіб (100 %) мали

надмірну реактивну тривогу ( $43,6 \pm 7,2$  балів). Депресія та її поєднання з тривогою мали місце також лише в одному випадку (20,0 %). Отже, у 83,2 % дітей з бронхіальною астмою виявлено носійство алеля Т гена-рецептора серотоніну, що навіть частіше, ніж у дітей з соматоформними респіраторними симптомами.

Серед обстежених нами дітей хворих на амбулаторну (позалікарняну) пневмонію гомозиготний варіант HTR2A (Т/Т) було виявлено лише у 2 (6,6 %) осіб, в яких встановили надмірний рівень особистісної тривоги (56 та 42 балів, відповідно), та помірний рівень реактивної тривоги (41 і 43 бали, відповідно).

В 11 (36,7 %) дітей з пневмонією виявлено гомозиготний (С/С) варіант даного гена. У 9 осіб (81,8 %) виявлялась різного ступеня особистісна тривога ( $41,5 \pm 7,1$  балів), у 8 осіб (72,7 %) - надмірна реактивна тривожність ( $35,4 \pm 5,5$  балів). Депресія легкого ступеню спостерігалась у 4 (36,3 %) хворих ( $64,2 \pm 6,9$  балів). У 3 (27,3 %) дітей виявили поєднання тривоги і депресії.

У 17 (56,7 %) дітей з пневмоніями виявлено гетерозиготний (С/Т) варіант даного гена. У 15 осіб (88,2 %) – носіїв алеля С/Т виявлялась різного ступеня особистісна тривожність ( $39,3 \pm 6,0$  балів). Також 11 осіб (64,7 %) мали надмірну реактивну тривогу ( $35,3 \pm 4,8$  балів). Депресія спостерігалась у 6 (35,3 %) осіб ( $59,5 \pm 2,2$  балів). У 4 (23,5 %) хворих були наявні і тривога і депресія [2].

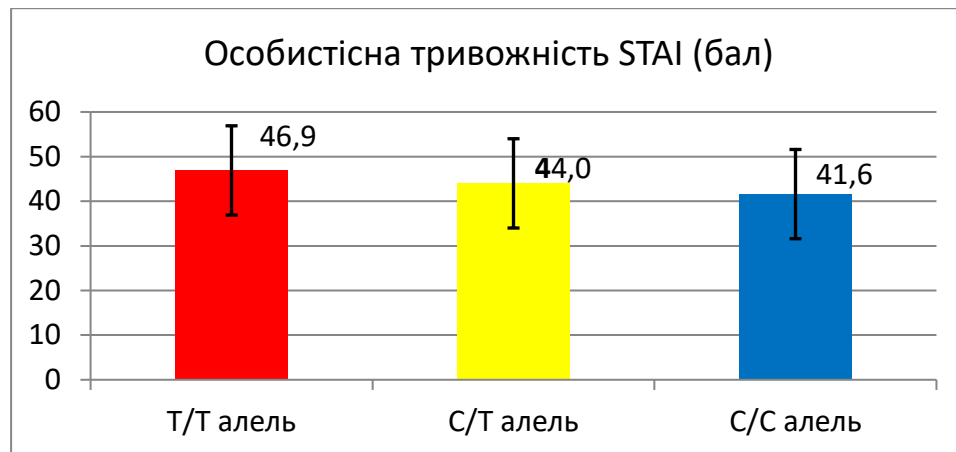
При обстеженні дітей контрольної групи носійство гомозиготного алеля Т/Т було виявлено лише у 2 дітей, що складало 6,6 %, 14 дітей (46,7 %) були носіями гетерозиготного Т/С алеля і 11 (46,7 %) дітей - С/С алеля.

## **5.2 Емоційні порушення в залежності від алельного поліморфізму гена рецептора серотоніну HTR2A C102T (rs6313) у дітей з пульмонологічною патологією**

Серед обстежених дітей з соматоформними і запальними захворюваннями органів дихання - носіїв алеля Т/Т спостерігається найвищий рівень особистісної тривоги ( $46,9 \pm 8,9$  балів), який достовірно зменшується у

носіїв алеля С/Т ( $44,0 \pm 9,1$  балів), досягаючи найнижчого рівня у хворих дітей з носійством алеля С/С ( $41,6 \pm 8,5$  балів) (в порівнянні з носіями алеля Т/Т, 95% ДІ: 0,13 - 10,47,  $p < 0,045$ ) (рис. 5.3).

Вірогідно, наявність алельного поліморфізму HTR2A C102T (rs6313) з носійством алеля Т/Т, під впливом факторів зовнішнього середовища, може сприяти розвитку та формуванню особистісної тривоги в дитячому віці.



**Рис. 5.3.** Значення особистісної тривожності в залежності від алельного поліморфізму HTR2A C102T (rs6313) у дітей з пульмонологічною патологією, при  $p < 0,05$  [2].

Останній метааналіз також визначив, що поліморфізми rs6311 і rs6313 не відіграють значної ролі в схильності до розвитку депресії [198].

В нашому дослідженні ми також не виявили вірогідної залежності між поліморфізмом гена рецептора серотоніну HTR2A C102T (rs6313) у дітей з пульмонологічною патологією та розвитком у них депресії [2, 51].

В таблиці 5.1 відображено різницю що до частоти розвитку різних емоційних порушень у дітей з респіраторною патологією в залежності від алельного поліморфізму гена-рецептора серотоніну.

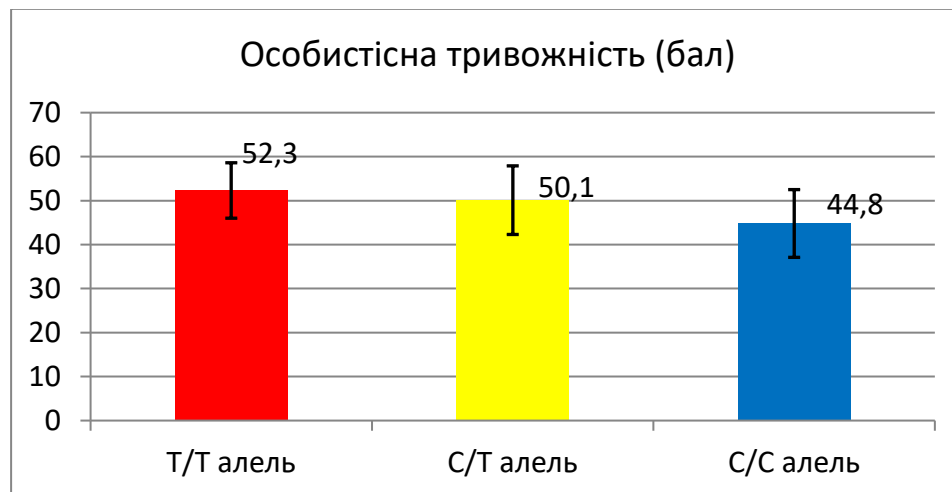
Дані таблиці свідчать, що в той час як особистісна тривога достовірно частіше мала місце у дітей – носіїв алеля Т/Т гена рецептора серотоніну, то значимої різниці в показниках реактивної тривоги та депресії серед носіїв різних алелей виявлено не було.

**Наявність тривожних та депресивних розладів в залежності від алельного поліморфізму гена рецептора серотоніну HTR2A C102T (rs6313) у дітей з пульмонологічною патологією**

Алелі	N	CDI (бал)	STAI (бал)	
			Особистісна тривога	Реактивна тривога
T/T	23	54,6±10,5	46,9±8,9*	39,6±7,6
C/T	44	54,9±10,6	44,0±9,1	35,8±12,7
C/C	23	57,3±9,3	41,6±8,5*	39,1±7,9

Примітка. \*- достовірність різниці частоти розвитку емоційних порушень в залежності від алельного поліморфізму гена-рецептора серотоніну у дітей із пульмонологічною патологією, при  $p < 0,05$  [2].

На рисунку 5.4. відображено залежність особистісної тривожності від алельного поліморфізму HTR2A C102T (rs6313) у дітей з соматоформними респіраторними розладами



**Рис. 5.4.** Значення особистісної тривожності за шкалою STAI в залежності від алельного поліморфізму HTR2A C102T (rs6313) у дітей з соматоформними респіраторними розладами, при  $p < 0,05$  [2].

При проведенні аналізу отриманих генетичних досліджень дітей з різною

пульмонологічною патологією, виявлено, що у дітей з соматоформними респіраторними розладами - носіїв алеля Т/Т, спостерігався найвищий рівень особистісної тривоги ( $52,3 \pm 6,3$  балів), який дещо зменшується у носіїв алеля С/Т ( $50,1 \pm 7,8$  балів), досягаючи найнижчого рівня у хворих носіїв алеля С/С ( $44,8 \pm 7,7$  балів) (в порівнянні з носіями алеля Т/Т, 95% ДІ: 0,26 - 14,7,  $p < 0,05$ ).

Отже, як в загальній вибірці, так і у хворих на соматоформні респіраторні розлади спостерігається вірогідна залежність між наявністю алеля Т/Т та більш високим рівнем особистісної тривоги, особливо у порівнянні з алелем С/С, що, слід думати, відіграє важливу роль в формуванні тривожної особистості.

*Таблиця 5.2*

**Структура афективних розладів у дітей з соматоформними респіраторними симптомами в залежності від алельного поліморфізму гена рецептора серотоніну HTR2A C102T (rs6313)**

Алелі	N	CDI (бал)	STAI (бал)	
			Особистісна тривога	Реактивна тривога
T/T	10	$62,8 \pm 6,6$	$52,3 \pm 6,3^*$	$44,0 \pm 7,0$
C/T	13	$63,7 \pm 6,7$	$50,1 \pm 7,8$	$40,6 \pm 6,6$
C/C	7	$64,8 \pm 5,4$	$44,8 \pm 7,7^*$	$44,2 \pm 6,9$

Примітка. \*- достовірність різниці частоти розвитку емоційних порушень в залежності від алельного поліморфізму гена-рецептора серотоніну у дітей із соматоформною вегетативною дисфункцією дихальної системи при  $p < 0,05$  [2].

В таблиці 5.2 відображено різницю що до частоти розвитку різних емоційних порушень у дітей з соматоформними респіраторними симптомами в залежності від алельного поліморфізму гена-рецептора серотоніну.

Дані таблиці свідчать, що значимої різниці в показниках реактивної тривоги та депресії серед дітей з соматоформною вегетативною дисфункцією дихальної системи - носіїв різних алелей, виявлено не було.

Патофізіологія дисфункціональних розладів дихання є не до кінця зрозумілою. Було припущено, що виникнення характерного комплексу

симптомів, які включають задишку, відчуття стиснення в грудях, зітхання, позіхання, дискомфорт за грудиною, загальну втому, занепокоєння і здуття живота, можна розглядати як засвоєну умовну реакцію до якогось емоційного стресу, яка проявляється соматичними симптомами. Особистісна тривожність може бути основою на якій виникають патологічні тривожні розлади та соматичні симптоми, включаючи ГВС і інші дисфункціональні розлади. Вона може бути генетично детермінованою і проявляється під впливом різноманітних факторів зовнішнього середовища. Тому було необхідним встановити який вклад вносить алельний поліморфізм T/T HTR2A C102T (rs6313) рецептора серотоніну в розвиток емоційних та соматоформних респіраторних розладів у дітей шкільного віку та їх вплив на перебіг основного захворювання [2].

Виявлено, що у дітей з соматоформними респіраторними розладами алельний поліморфізм T/T HTR2A C102T (rs6313) серотонінового рецептору зустрічається у 5 разів частіше, ніж у здорових дітей та у дітей з пневмоніями. Абсолютний ризик експоненційної групи (тобто частота розвитку соматоформних респіраторних розладів та тривожних порушень під дією T/T алеля в даній групі) у хворих складає  $83,3 \pm 10,7$  % (95% ДІ, 62,4 – 104,2 %), тоді як AP неекспоненційної групи (частота розвитку тривожних порушень під дією C/T та C/C алелів в даній групі) складає  $41,6 \pm 7,1$  % (95% ДІ, 27,7 – 55,5 %). Для визначення наскільки вагомий влад вносить даний фактор ризику в збільшення частоти розвитку тривожності та соматоформних розладів визначається атрибутивний ризик, який складає  $41,7 \pm 16,0$  % в даній групі дітей (95% ДІ, 10,4 – 73,0 %), тобто, наявність алеля T/T збільшує вірогідність розвитку надмірної тривожності і соматоформну вегетативну респіраторну дисфункцію на  $41,7 \pm 16,0$  %. Визначаючи відносний ризик, можна встановити в скільки разів збільшиться розвиток тривоги та соматоформного розладу при наявності алеля T/T. В даному дослідженні відносний ризик складає 2,00 (95% ДІ, 1,10 – 2,53), тобто, наявність алеля T/T призводить до збільшення розвитку соматоформних розладів і/або тривоги в 2,0 рази.

Розрахувавши співвідношення шансів (СШ), було виявлено, що у дітей із

наявністю Т/Т алеля ВШ складає 7,00 (95% ДІ, 1,38 – 35,47). Розраховуючи індекс потенційної шкоди (ІПШ), який в даному випадку складає 2,4, можна зазначити, що при наявності Т/Т алеля у кожного 2,4 експонованого пацієнта (з наявністю Т/Т алеля) розвинуться тривожні порушення або соматоформні респіраторні розлади. Точний критерій Фішера для даних вибірок складає  $p = 0,021$  і може достовірно свідчити, що наявність даного поліморфізму є предиктором розвитку соматоформних симптомів та тривожних розладів. При цьому значення  $X^2$  складає 6,667, з поправкою Йейтса 5,104, відповідно залежність частоти випадків соматоформних симптомів та тривожних порушень від наявності алеля Т/Т – статистично значима ( $p < 0,010$  і  $p < 0,024$ , відповідно) [2].

Висока частота тривоги, алекситимії та ГВС також спостерігається у хворих на бронхіальну астму, призводячи до більшої ймовірності ускладнень, може впливати на прогноз та погіршувати якість життя пацієнтів [2, 84, 154].

У дітей хворих на бронхіальну астму алельний поліморфізм Т/Т гена рецептора серотоніну HTR2A C102T (rs6313) зустрічається у 5,5 разів частіше, ніж у здорових дітей та у дітей з пневмоніями. Абсолютний ризик експоненційної групи (тобто, частота розвитку соматоформних та тривожних порушень під дією Т/Т алеля у дітей з бронхіальною астмою) складає  $84,6 \pm 10,0$  % (95% ДІ, 65,0 – 104,2 %), тоді як АР неекспоненційної групи (тобто, частота розвитку тривожних порушень та коморбідних соматоформних респіраторних розладів під дією С/Т та С/С алеля в даній групі) складає  $40,4 \pm 7,1$  % (95% ДІ, 26,5 – 54,3 %).

Для визначення наскільки вагомий вклад вносить даний фактор ризику в збільшення частоти розвитку надмірної тривоги та соматоформного розладу визначається атрибутивний ризик. АТР при цьому складає  $44,2 \pm 16,0$  % (95% ДІ, 12,9 – 57,5 %), тобто наявність алеля Т/Т збільшує, в середньому, розвиток тривожності та соматоформних респіраторних симптомів на  $44,2 \pm 16,0$  %. Визначаючи відносний ризик, можна дослідити в скільки разів збільшується вірогідність виникнення даних станів при наявності алеля Т/Т. При цьому ВР

складає 2,09 (95% ДІ, 1,18 – 2,63), тобто, наявність алеля Т/Т призводить до збільшення розвитку патологічної тривожності і соматоформного розладу в 2,1 рази.

Розрахувавши співвідношення шансів (СШ), було виявлено, що у дітей із наявністю Т/Т алеля ВШ складає 8,10 (95% ДІ, 1,61 – 40,76). Розрахувавши індекс потенційної шкоди (ІПШ), який в даному випадку складає 2,2, можна зазначити, що при наявності Т/Т алеля у кожного 2,2 експонованого пацієнта (з наявністю Т/Т алеля) розвинуться тривожні порушення або соматоформні розлади. Точний критерій Фішера для даних вибірок складає  $p = 0,010$  і може достовірно свідчити, що наявність даного поліморфізму є предиктором розвитку соматоформного розладу і тривоги. При цьому значення  $\chi^2$  складає 7,954, з поправкою Йейтса 6,285, відповідно залежність частоти розвитку даних станів від наявності алеля Т/Т – статистично значима ( $p < 0,005$  і  $p < 0,012$ , відповідно) [2, 52].

Отже, нами встановлено зв'язок між розвитком особистісної тривожності та поліморфізмом гена рецептора серотоніну HTR2A C102T (rs6313) у пацієнтів з соматоформними респіраторними розладами, бронхіальною астмою та амбулаторними пневмоніями.

Реалізація впливу відповідного поліморфізму гена-рецептора серотоніну - HTR2A C102T (rs6313) на організм людини може відбуватися через його вплив на рівень серотоніну у сироватці крові та його можливого впливу на патофізіологічні процеси при пульмонологічній патології [2].

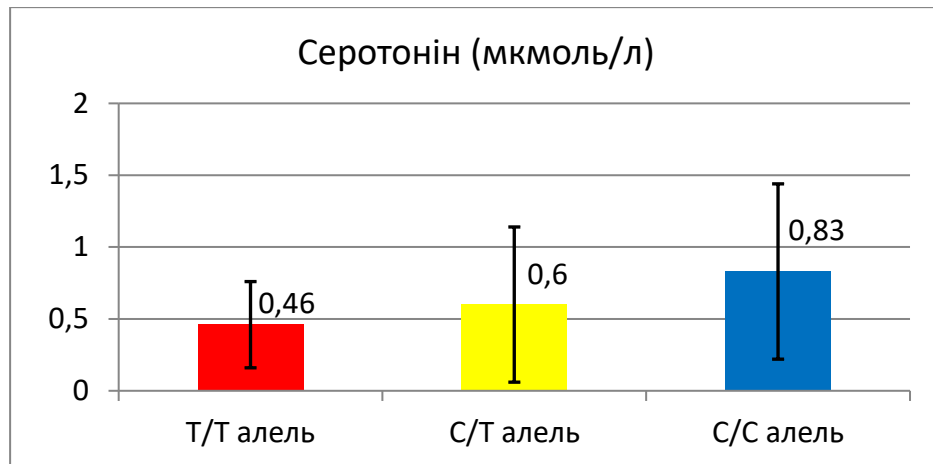
Не виключено, що на рівні серотоніну можуть впливати багато механізмів, починаючи з перетворення триптофану і його різних шляхів метаболізму, так і генетичні чинники.

Метою даного підрозділу було дослідити залежність варіантів алельного поліморфізму гена-рецептора серотоніну (HTR2A C102T (rs6313) та рівнів в сироватці крові нейромедіаторів - серотоніну та ГАМК.

При дослідженні серотоніну виявлено, що його рівень у дітей із захворюваннями дихальної системи, які були носіями Т/Т алеля гена рецептора



серотоніну, складав  $0,46 \pm 0,30$  мкмоль/л і був нижчим порівняно з дітьми з наявністю алеля С/Т, рівень якого був  $0,60 \pm 0,54$  мкмоль/л ( $p \leq 0,05$ ) та алеля С/С, рівень якого сягав  $0,83 \pm 0,61$  мкмоль/л (95% ДІ, 0,084-0,656,  $p < 0,012$ ), що відображено на рисунку 5.5.



**Рис. 5.5.** Рівні серотоніну в залежності від генетичного поліморфізму HTR2A C102T (rs6313) у дітей з пульмонологічною патологією, при  $p < 0,05$  [2].

Отримані дані вказують, що наявність алеля Т/Т може бути фактором порушення обміну серотоніну і, відповідно, збільшувати ризики розвитку як соматоформного розладу, так і тривожності у даної категорії хворих дітей.

Дані таблиці 5.3 відображають рівні серотоніну в залежності від алельного поліморфізму гена рецептора серотоніну HTR2A у дітей з пульмонологічною патологією.

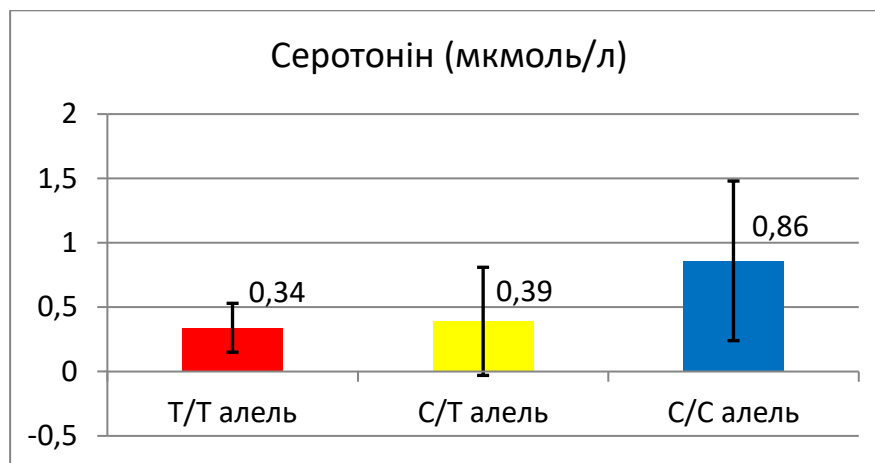
Отримані результати свідчать, що найнижчий рівень серотоніну спостерігався у дітей хворих на бронхіальну астму, як у носіїв Т/Т алеля, так і в носіїв С/Т алеля, і в 2,5 рази був нищий, у порівнянні з дітьми – носіями С/С алеля.

У дітей з соматоформними респіраторними розладами рівень серотоніну був знижений у носіїв різних алельних поліморфізмів, в порівнянні з рівнем серотоніну в контрольній групі дітей, про що свідчать дані таблиці 5.3. Так, у носіїв Т/Т алелю він був майже вдвічі нижчим, ніж у носіїв С/С і С/Т алелю контрольної групи дітей ( $p < 0,001$ ).

**Рівні серотоніну в залежності від алельного поліморфізму гена рецептора серотоніну HTR2A у дітей з пульмонологічною патологією**

Групи дітей в залежності від нозології	Рівень серотоніну (мкмоль/л)					
	N	T/T	N	C/T	N	C/C
Респіраторні патології разом	23	0,46±0,30*	44	0,60±0,54	23	0,83±0,61
Соматоформні розлади	10	0,51±0,35	13	0,64±0,54	7	0,40±0,32
Бронхіальна астма	11	0,34±0,19*	14	0,39±0,32	5	0,86±0,62
Пневмонії	2	-	17	0,73±0,66	11	1,07±0,64
Контрольна група	2	-	14	1,00±0,52	14	1,38±0,73

Примітка. \* - вірогідність різниці між рівнями серотоніну у дітей – носіїв гомозиготного алеля T/T, хворих на бронхіальну астму та в загальній вибірці, порівняно з іншими алельними поліморфізмами, при  $p < 0,05$  [2].



**Рис. 5.6.** Рівні серотоніну в залежності від генетичного поліморфізму гена рецептора серотоніну HTR2A у дітей з бронхіальною астмою, при  $p < 0,05$  [2].

На рисунку 5.6 відображено рівні серотоніну в залежності від генетичного поліморфізму гена рецептора серотоніну HTR2A у дітей з бронхіальною астмою.

У хворих дітей на бронхіальну астму – носіїв гомозиготного T/T алеля рівень серотоніну складав  $0,34 \pm 0,19$  мкмоль/л і був нижчим порівняно з дітьми з наявністю алеля C/T, рівень якого складав  $0,39 \pm 0,32$  мкмоль/л ( $p \leq 0,05$ ) та в

особливості алеля C/C, рівень якого складав  $0,86 \pm 0,62$  мкмоль/л (95% ДІ, 0,094-0,946,  $p < 0,02$ ), про що свідчать дані рисунку 5.6.

**Резюме:** отже, після дослідження аналізу генетичних поліморфізмів гена рецептора серотоніну встановлено наступне:

- як в загальній вибірці, так і особливо у дітей із соматоформними респіраторними розладами, алель T гена рецептора серотоніну, як предиктор схильності до розвитку афективних станів і соматоформних розладів, зустрічався у 5 разів частіше, ніж у дітей контрольної групи;

- спостерігається доведена залежність між наявністю алеля T/T та більш високим рівнем особистісної тривоги, порівняно з алелем C/C ((95% ДІ: 0,13 - 10,5;  $p < 0,045$ ) та (95% ДІ: 0,26 - 14,7;  $p < 0,05$ ), відповідно), що, ймовірно, відіграє значиму роль в формуванні під дією провокуючих факторів тривожних розладів, які можуть лежати в основі розвитку соматоформних вегетативних дисфункцій та більш важких емоційних порушень [2].

- наявність алельного поліморфізму T/T C102T (rs6313) серотонінового рецептору HTR2A збільшує, в середньому, розвиток соматоформних респіраторних розладів та патологічної тривожності на  $41,7 \pm 16,0$  % або удвічі, і свідчить, що наявність алельного поліморфізму T/T гена рецептора серотоніну є предиктором розвитку даних патологічних станів у дітей ( $p = 0,021$ ), про що свідчить значення  $\chi^2$  ( $p < 0,010$ ), з поправкою Йейтса ( $p < 0,024$ ) [2].

- серед хворих з бронхіальною астмою, діти - носії алелю T/T зустрічалися в 5,5 разів частіше, ніж в контрольній групі дітей, в той час як у дітей з позалікарняною пневмонією не було різниці, у порівнянні з дітьми контрольної групи.

- наявність алельного поліморфізму T/T C102T (rs6313) серотонінового рецептору HTR2A збільшує, в середньому, розвиток тривоги і соматоформних респіраторних розладів, коморбідних з бронхіальною астмою, на  $44,2 \pm 16,0$  %, або удвічі.

- отримані дані ще раз вказують, що бронхіальна астма з її складним патофізіологічним механізмом розвитку, відноситься до психосоматичної патології і афективні стани відіграють особливу роль в її перебігу і, можливо, в її контрольованості. Вірогідно наявність алельного поліморфізму T/T C102T (rs6313) може збільшувати вплив на периферичні патофізіологічні механізми розвитку бронхіальної астми і є її генетичним предиктором важкості, що потребує подальших досліджень.

### ***Клінічний приклад.***

*Хворий О., 06.11.2010 року народження, який лікувався в КНП «ХОДЛ» ХОР у 2021 році з діагнозом «Бронхіальна астма».*

***Anamnesis vitae:** народжений від першої вагітності, перших фізіологічних пологів, у терміні 39 тижнів, маса при народженні – 3700 г, зростом – 54 см.*

*На першому році життя в дитини діагностували atopічний дерматит, який регресував після 3-х років життя, однак у віці 3 роки хлопчик почав відвідувати дитячий садок і часто хворіти на гострі респіраторні інфекції. В 4,5 роки діагностовано круглорічний алергічний риніт, рецидивуючий бронхообструктивний синдром. У віці 6 років вперше встановлено діагноз бронхіальної астми. Оскільки рівень IgE завжди був низький, верифікація тригерного фактора бронхіальної астми була безуспішною. Дитина отримувала лікування приступів астми і базову терапію, однак повного контролю захворювання не досягали.*

***Результати лабораторних та інструментальних методів обстеження:***

*Дані пікфлуометрії були в жовтій зоні, що свідчить про частково контрольовану астму, максимальна швидкість потоку становила від 50 до 80 % від власних крапчик показників. Дані спірограми: частота дихання 20-22 за хвилину, дихальний об'єм: на вдиху – 600, на видиху 400-500 мл.*

*Загальний аналіз крові (13.09.2021) – HGB – 123 г/л; RBC –  $4,25 \cdot 10^{12}/л$ ;*

*WBC –  $8,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ; PLT –  $430 \cdot 10^9/\text{л}$ ; лейкоцитарна формула: п/я — 4 %; с/я - 60 %; м - 5 %; л - 31 %; ШОЕ – 16 мм/год. С-реактивний протеїн (СРП) – 6 г/л; IgE – 23 г/л.*

*Рівень серотоніну (13.09.2021) –  $0,47 \pm 0,32$ , що достовірно нижче, ніж в контрольній групі дітей. Рівень 25(OH)D3 (13.09.2021) – 17 нг/мл (при оптимальному рівні – 30-70 нг/мл), тобто, вірогідно нижче, ніж в контрольній групі дітей.*

*При дослідженні поліморфізму гена рецептора серотоніну (14.09.21) виявлено, що дитина є носієм гомозиготного алеля T/T.*

*Особистісну та реактивну тривожність у дітей оцінювали за методикою Ч.Д.Спілберга-Ю.Л.Ханіна. Виявлено в дитини високий рівень особистісної тривоги, яка поєднується з високим рівнем пізнавальної активності. Однак, часті образи, гнів та тривога можуть впливати на соціальну адаптацію і сімейний спокій.*

*Під дією подразливих факторів в школі або вдома тривога в хлопчика збільшується і виростає до високого напруження, що збільшує не завжди впорядковану пошукову активність і може приводити до розвитку конфліктних ситуацій. За шкалою М. Ковач депресивних розладів не виявлено.*

*Отже, в дитини молодшого підліткового віку з частково контрольованою бронхіальною астмою, має місце дефіцит вітаміну Д, низький рівень серотоніну і, як результат даних метаболічних порушень, - високий рівень особистісної та реактивної тривоги. Тому, при проведенні їй терапії, крім корекції протокольного лікування астми, слід проводити корекції вітаміну Д і призначити заняття з психологом (психотерапевтом) для зняття напруги і тривоги, яка може бути однією з причин не контрольованості астми.*

Результати досліджень, що представлені у даному розділі дисертації, висвітлені у статті, опублікованій у фаховому науковому виданні України, що входять до переліку міжнародних науко метричних баз: SCOPUS [2] та в тезах [51; 52].

**АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Захворювання органів дихання залишаються актуальною медико-соціальною проблемою, що пов'язано з їхньою високою частотою, складністю діагностики, ризиком формування хронічної респіраторної патології, яка призводить до інвалідизації [46, 47, 67].

Пневмонія залишається актуальною проблемою та, незважаючи на науково-практичні досягнення сучасної медицини, є основною причиною смерті від інфекційних захворювань [47, 57].

Хронічні респіраторні захворювання впливають на особистість та емоційний стан людей, які на них хворіють. Зокрема, пацієнти з тяжкою астмою можуть мати супутні психопатологічні порушення, такі як тривога та/ або депресія, що призводить до погіршення клінічного перебігу основного захворювання [40, 49, 53, 86, 155, 182].

У сучасній світовій літературі повідомляють про значний зв'язок між різними афективними розладами, зокрема депресією та/або тривогою, і астмою. Зазвичай поєднання депресії і/або тривоги з бронхіальною астмою призводять до погіршення стану дитини і поганого контролю захворювання з повторними госпіталізаціями [39, 46, 84].

Афективні стани часто є причиною розвитку соматоформних (психосоматичних) розладів, формують поліморфізм їх клінічних проявів, що призводить до неправильної діагностики основного захворювання та не ефективного лікування. Вчасне розпізнавання соматоформних розладів та визначення їх клінічних особливостей перебігу дає можливість своєчасно розпізнати механізми розвитку, які лежать в їх основі, і призначити необхідну терапію [133].

Проблема поширеності соматоформних симптомів та афективних розладів також стає однією з важливих у сучасній медицині з огляду на економічні втрати, пов'язані з компенсацією лікування цієї патології та її

наслідками. Афективні розлади у дітей та підлітків потребують вчасного їх виявлення та лікування, оскільки прийняті міри можуть зменшити розвиток коморбідних патологій в дорослому житті, покращити соціальне функціонування та якість життя, що матиме важливе соціальне значення. [32, 36, 61, 166].

Ряд авторів вважають, що патогенез тривожних розладів відображає виникнення системного регуляторного дисбалансу різних нейромедіаторів. Зокрема, серотонінергічна система є однією з активних функціонуючих нейротрансмітерних систем з численими фізіологічними ефектами і розвитком різних органічних і функціональних розладів [85, 110, 175, 201, 169].

Фізіологічна активність серотоніну залежить від поліморфізму гена-транспортера та гена рецептора серотоніну  $5HT_2C$ , які приймають участь в регуляції настрою, тривоги, сну, апетиту, сексуальних функцій, роботи серцево-судинної системи [2, 3, 114, 170].

В науковій роботі висвітлено вирішення науково-практичної задачі, яка полягає у встановленні частоти розвитку афективних станів у школярів з соматоформними респіраторними розладами, бронхіальною астмою та пневмоніями в залежності від статі, віку, забезпеченості організму дітей вітаміном Д3, рівнем нейротрансмітерів – ГАМК і серотоніну, та в дослідженні генетичних предикторів схильності або резистентності до їх виникнення.

Робота була виконана на кафедрі педіатрії, акушерства та гінекології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова та на базі КНП «Хмельницька обласна дитяча лікарня» ХОР протягом 2019-2022 рр. За цей період обстежено 161 дитину віком 6 - 17 років 11 міс. 28 днів із встановленими діагнозами позалікарняної пневмонії – у 42 (26 %) дітей, бронхіальної астми – у 45 (28 %) дітей та 44 (27 %) дитини з соматоформними респіраторними розладами. Середній вік обстежених дітей становив  $11.6 \pm 3,72$  років ( $M \pm \sigma$ ), серед них було 73 (45.34 %) дівчинки та 88 (54,66 %) хлопчиків. Контрольну групу сформовано з 30 дітей, в яких не було захворювань дихальної системи, соматоформних розладів та емоційних порушень. Групи

репрезентативні за віком і статтю.

Серед обстежених 58 (36.02 %) дітей було раннього шкільного віку (6-9 років), 56 (34,78 %) дітей молодшого підліткового віку (10-14 років) і 47 (29,19 %) дітей старшого підліткового віку.

*Критеріями включення були:*

- діти віком 6-17 років 11 місяців 28 днів з пульмонологічною патологією (з позалікарняними пневмоніями, бронхіальною астмою, соматоформними респіраторними розладами) та наявність інформативної згоди батьків на проведення обстежень їх дітей.

*Критеріями виключення були:*

- діти віком менше 6 років і старше 18 років;
- відсутність інформованої згоди батьків;
- наявність органічної патології з боку нервової системи та вроджених вад розвитку дихальних шляхів.

Під час проведення досліджень ми керувались нормативно-правовими документами з біомедичної етики.

Відбір дітей і встановлення діагнозу проводили після загально-клінічного обстеження та згідно з критеріями МКХ-10.

Для виявлення емоційних порушень у відібраній групі дітей використовували опитувальник дитячої депресії М. Ковач, який адаптований для обстеження дітей віком 6-17 років. Наявність депресії діагностували при наявності Т-показника вище середнього (>50) [52, 86, 150, 176, 179].

Для дослідження тривоги використовували тест-опитувальник Спілбергера-Ханіна, який дозволяє виявити рівень реактивної й особистісної тривоги. Показники інтерпретуються наступним чином: до 30 балів - низька тривожність, 31-44 балів - помірна, 45 і більше - висока [12, 42, 86, 106].

Для діагностики гіпервентиляційного синдрому (ГВС) як основного прояву соматоформного респіраторного розладу, використовували Наймігенський опитувальник (Nijmegen Questionnaire). Сума балів за Наймігенським опитувальником >23 володіє чутливістю 91% і специфічністю



95% для діагностики ГВС [22, 41, 111].

Якість життя дітей з пульмонологічною патологією оцінювали за допомогою педіатричного опитувальника задоволеності якістю життя (PQ-LES-Q) [156, 159, 160].

Статистичний аналіз виконали, застосовуючи пакет програми Statistica 8.0.360, MedCalc.7.4.4.1. та Excel (2007). Кількісні ознаки наведені у вигляді  $M \pm \sigma$ . Вірогідність відмінностей оцінювали за допомогою двовибіркового  $t$ -критерію Стьюдента і побудовою 95% довірчого інтервалу (ДІ) для різниці середніх, а також методами кореляційного і регресійного аналізу.

Тривожні розлади є одними з найбільш поширених психічних розладів у дітей та підлітків і характеризуються неприємними емоційними переживаннями, когнітивними, фізіологічними та поведінковими змінами [40, 42, 61, 86, 96, 1868, 187].

Досить часто тривога трансформується у безліч соматичних симптомів, що імітують дисфункцію різних органів та систем. Такі соматичні прояви тривоги прийнято називати соматоформними розладами, які характеризуються значним дистресом та погіршенням якості життя [61, 82].

Соматоформну вегетативну дисфункцію відносять до психосоматичних захворювань, які в сучасній класифікації МКХ-10 (або ICD-10-GM) 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, соматоформні розлади неспецифічного характеру («somatoform disorder, unspecified») та больові «F45.9» [63, 59]. Термін «соматоформний» замінив термін «психосоматичний», який застосовувався раніше [27, 28].

З виходом DSM-5 соматоформні розлади отримали нову назву - "розлад з соматичними симптомами", що характеризується соматичними симптомами, які призводять до значного порушення функціонування, високого рівня тривоги щодо цих симптомів і відповідної поведінки стосовно до них [41, 66, 82, 129].

Ця гетерогенна група включає розлади з нейронною дисрегуляцією

дихання (дисфункція голосових зв'язок) або з дисрегуляцією дихального патерну (гіпервентиляція, задишка, зітхання), психогенні розлади, такі як невиправданий страх задухи, стереотипні стани, зокрема прокашлювання або звичний «денний» кашель. Багато симптомів є неспецифічними і значною мірою перекривають симптоми органічних захворювань органів дихання, що часто призводить до необґрунтованого лікування [24, 39, 66].

Маніфестними проявами дисфункціонального дихання часто є задишка або "повітряний голод", які часто асоціюються з больовим синдромом, м'язевою напругою, ознобами, серцебиттям, втому, пітливістю [39, 66, 111]. Ці стани викликають у дітей сімейну й соціальну дезадаптацію, порушення в освітньому функціонуванні, а з часом - значний психосоціальний дистрес [39, 41, 133].

Метою наукової роботи було удосконалити діагностику соматоформних розладів та запальних бронхо-альвеолярних захворювань у дітей шкільного віку шляхом дослідження психологічних, метаболічних та генетичних предикторів схильності до їх розвитку.

Рання діагностика тривожних порушень у дітей має важливе значення, оскільки більшість з них залишаються без лікування, що спричиняє страждання та перешкоджає їх соціальному функціонуванню в суспільстві [42, 85, 86, 187].

У сучасній світовій літературі повідомляють про значний зв'язок між різними афективними розладами, зокрема депресією та/або тривогою, і астмою. Поєднання депресії і/або тривоги з бронхіальною астмою призводять до погіршення стану дитини і поганого контролю захворювання [178, 182].

У дітей з бронхіальною астмою поширеність тривожних розладів більш ніж у три рази перевищує поширеність серед здорових дітей [87, 92].

Дослідженнями Stefano R. Del Giacco et al., (2016) виявлено значний зв'язок між перебігом бронхіальної астми та тривожними розладами. Астма передувала тривозі в 48 % випадків; у 52 % випадків тривога передувала розвитку бронхіальної астми [182].

Дані літератури свідчать, що наявність тривалого тривожного розладу в чотири рази збільшує ризик розвитку бронхіальної астми, зокрема

неконтрольованої та тяжкої. Аналогічно, наявність бронхіальної астми більш ніж удвічі збільшує ризик виникнення тривожного розладу [182].

Бронхіальна астма є одним із найпоширеніших захворювань, що входить до так званої Holy Seven, - психосоматозів дитячого віку. Вона є класичним прикладом мультифакторного захворювання, патогенетично зумовленого взаємодією численних соматичних та психоемоційних факторів [30, 86, 87].

Deraz T. І співав. (2018) вказують, що бронхіальна астма - класичний психосоматичний розлад, що має спільні риси патофізіологічно-психологічних шляхів з тривогою і депресією [30, 84].

Такі поєднання емоційних порушень з соматичними симптомами між різними легневими патологіями (особливо соматоформні респіраторні розлади і бронхіальна астма) може свідчити про можливі спільні механізми їх виникнення та взаємного впливу на перебіг цих захворювань [40, 81, 86].

Проведене дослідження показало високу частоту як особистісної так і реактивної тривожності, як в загальній групі дітей шкільного віку з респіраторною патологією, так і в окремих клінічних підгрупах. Помірну і виражену особистісна тривогу виявлено у 127 (96,9 %) дітей, помірну та виражену реактивну тривожність - у 115 (87,7 %) дітей з пульмонологічною патологією [40, 86 ].

Легкий ступінь особистісної тривоги мав місце лише у 4 (3,0 %) дітей, середній - в 71 (54,2 %), тяжкий - у 56 (42,8 %) дітей, тобто, у кожної другої дитини з респіраторною патологією мала місце важка особистісна тривожність. Середній ступінь реактивної (ситуативної) тривожності виявили у в 90 (68,6 %) дітей і тяжкий - у 25 (19,1%) дітей з респіраторною патологією.

Тяжкість як особистісної, так і реактивної тривожності значно відрізнялась в залежності від патології. Тяжку особистісну тривожність найчастіше виявляли у дітей з соматоформними респіраторними розладами - у 29 (65,9 %) дітей та у дітей з бронхіальною астмою - у 18 (40,0 %) осіб і найменша кількість спостерігалась у підгрупі з пневмонією - у 9 (21,5 %) осіб [40, 41, 86].

Дані частоти підтверджуються бальною оцінкою за шкалою Спілберга-Ханіна: у дітей з соматоформними респіраторними розладами кількість балів складала  $47,3 \pm 8,3$ , що значимо перевищувало кількість балів у дітей з бронхіальною астмою -  $43,9 \pm 7,8$  (95% ДІ: 0,01 – 6,8;  $p < 0,05$ ) та у дітей з пневмоніями -  $38,4 \pm 9,3$  (95% ДІ: 5,1 – 12,7;  $p < 0,0001$ ). Кількість балів у дітей з бронхіальною астмою значимо перевищувала показник у дітей з пневмоніями (95% ДІ: 1,8 – 9,1;  $p < 0,003$ ).

З однаковою частотою виявляли тяжку реактивну тривожність у підгрупі дітей з соматоформними розладами та бронхіальною астмою, яку діагностували в 5 разів частіше, ніж у підгрупі дітей з пневмонією [40, 41].

Отримані нами дані перекликаються з даними літератури. Так, в дослідженні S. R. Del Giacco et al. (2016) виявлено достовірний зв'язок між бронхіальною астмою та тривожними розладами (OR 3,03;  $p < 0,003$ ). Крім того, тривога була пов'язана з рівнем тяжкості астми ( $p < 0,01$ ,  $p = 0,001$ ). Астма передувала тривожності в 48 % випадків, а в 52 % випадків тривожність передувала астмі [182].

За даними літератури, наявність тривожного розладу в чотири рази збільшує ризик розвитку бронхіальної астми, зокрема неконтрольованої та тяжкої. Аналогічно, наявність бронхіальної астми більш ніж вдвічі збільшує ризик виникнення тривожного розладу [81, 182].

Найбільшу кількість дітей з респіраторною патологією, асоційованою з тяжкою особистісною тривогою, виявили у дітей старшого підліткового віку (52,7 %), в той час як тяжка реактивна тривожність найчастіше зустрічалась у дітей молодшого підліткового віку (29,9 %), переважаючи значимо у дівчаток, що перекликається з даними інших авторів, які досліджували тривогу у дітей з іншими соматоформними розладами [27, 28, 86].

Як особистісна, так і реактивна тривожність з більшою вірогідністю є основою для розвитку гіпервентиляційного синдрому [110, 177].

Гіпервентиляційний синдром – один з найпоширеніших проявів соматоформного розладу і характеризується повторними епізодами надмірної

вентиляції у відповідь на тривогу чи страх. Виявлено, що ГВС, як класичний соматоформний респіраторний розлад, часто коморбідний з бронхіальною астмою, що порою утруднює її діагностику і ефективність лікування [66, 81, 180].

В обстежених дітей гіпервентиляційний синдром, за даними Наймігенського опитувальника, діагностували у 25 (19,1 %) дітей. Серед них – у 68,0 % дітей з соматоформними розладами та у 20,0 % дітей з бронхіальною астмою і лише у 12,0 % дітей з позалікарняними пневмоніями. Наявність гіпервентиляційного синдрому або інших дисфункціональних порушень може погіршувати перебіг органічного захворювання та його відповідь на терапію [40, 86, 74].

Хоча у дітей з бронхіальною астмою рідше зустрічався гіпервентиляційний синдром, як коморбідний стан, важкість його у дітей даної підгрупи, за бальною оцінкою Наймігенського опитувальника, була більш виражена -  $31,2 \pm 3,0$ , у порівнянні з підгрупою дітей з соматоформними респіраторними розладами -  $24,1 \pm 1,8$  (95% ДІ: 4,9 – 9,3;  $p < 0,0001$ ). Даний феномен можна пояснити декомпенсацією вегетативної регуляції органів дихання у дітей з бронхіальною астмою, асоційованою з важкою особистісною і реактивною тривожністю, яка зростає в період захворювання і може призводити до посилення відчуття нестачі повітря і зростання вираженості гіпервентиляційного синдрому [40, 41, 92].

Тривога може бути основою виникнення гіпервентиляційного синдрому, і, навпаки, його клінічні маски можуть бути соматичним проявом тривоги, про що свідчить прямий і помірний кореляційні зв'язки між шкалою STAI (особистісна тривожність,  $\text{deg} = 0,426$ ;  $p < 0,0001$ ) та Наймігенським опитувальником [40].

У спостереженні багатьох дослідників саме жіноча стать є одним із основних факторів ризику розвитку тривожних та депресивних порушень, на основі яких може формуватися ГВС, як соматичний симптом їх прояву [81, 96, 151, 168].

Розвиток соматоформних респіраторних розладів дихання у дітей хворих на пневмонію і бронхіальну астму можливі за наявності емоційних порушень у відповідь на основну патологію або їх існування ще до розвитку основного захворювання [41].

Психогенний кашель, гіпервентиляційний синдром або дисфункції голосових зв'язок можуть виникнути в будь-якої людини, особливо на тлі серйозних емоційних потрясінь, перевтоми, сильного хвилювання і зникають, коли дитина спить або відволікається на справи. Дітям із психогенним кашлем не допомагають відхаркувальні, протикашльові засоби, муко- і спазмолітики. Їх лікування (після виключення можливої органічної причини кашлю) потребує призначення нейролептиків і проводиться спільно з неврологом або психіатром [41, 69].

Подібна тенденція розвитку соматоформних розладів у дітей підліткового віку була також виявлена у дослідженні Ю.М. Лисиці та ін. (2019), що пояснюється більшою схильністю осіб жіночої статі до розвитку афективних розладів, які можуть лежати в основі виникнення соматоформних порушень [27].

Соматоформні вегетативні розлади досить часто асоційовані не тільки з вираженою тривожністю, а й з депресивними розладами [84, 85, 133].

В дослідженні Рура L. et al., (2020) виявлено високу поширеність депресії у дітей підліткового віку з соматоформними розладами зі сторони шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної, сечовидільної системи та при больових і неспецифічних соматоформних розладах [27, 28, 85].

Lakshminarasappa D.S. et al. (2021) вказують, що більша частина дітей з неконтрольованою астмою мали депресію в поєднанні з тривогою в порівнянні з дітьми, у яких була контрольована бронхіальна астма, що може свідчити про вплив тривоги і депресії на тяжкість і перебіг бронхіальної астми [167].

Існування різних фенотипів депресії потребує подальшого дослідження, оскільки при цьому можуть мати місце різні підходи до лікування, що може вплинути на ефективність лікування як органічного захворювання, так і

соматоформного розладу [8, 81, 86].

В дослідженні Ю.М. Лисиці та ін. (2019), депресивні порушення виявлялися у 29,2 % дітей підліткового віку із соматоформними розладами з боку кардіореспіраторної системи [27, 106].

В 69 (52,6 %) дітей з пульмонологічної патологією, включених в дане дослідження, за даними опитувальника Kovacs M. (CDI), виявлено депресивні розлади, серед них у 81,1 % випадків вони були легкого ступеню і 19,9 % - середнього ступеню важкості, значимо переважаючи у дітей молодшого підліткового віку та у дівчаток, що перекликається з даними літератури [10, 61].

Найчастіше депресивні прояви виявляли у підгрупі дітей із соматоформними респіраторними розладами - у 37 (53,6%) дітей, що в 1,8 рази частіше, ніж у дітей з пневмоніями - у 20 (29,0%), та в 3 рази частіше, ніж у дітей з бронхіальною астмою - у 12 (17,4%) дітей [49, 86].

В дослідженні D.S. Lakshminarasappa et al., (2021), більша частина дітей з неконтрольованою астмою мали депресію в поєднанні з тривогою, у порівнянні з дітьми, в яких була контрольована бронхіальна астма, що може свідчити про вплив тривоги і депресії на тяжкість і перебіг бронхіальної астми [167].

Deraz T. et al. (2018) вказують також, що рецидивуюча бронхіальна астма у дітей часто асоціюється з тривогою та депресією. Автори встановили, що у 34,4 % дітей з бронхіальною астмою спостерігалася тривожна симптоматика, а у 33,3% - депресивна. Тривалість бронхіальної астми більше 5 років були незалежними факторами ризику депресії у дітей [84].

Ми виявили дещо інші результати емоційних порушень у дітей з бронхіальною астмою, серед яких переважала, у більшості випадків, надмірна особистісна та реактивна тривожність і лише в поодиноких випадках виявляли симптоми депресії.

Депресія у дітей з бронхіальною астмою швидше свідчить про її вторинну причину виникнення у відповідь на розвиток хронічного захворювання легень, як реакція особистості на стрес, проте яка може погіршувати перебіг бронхіальної астми і її контроль [81, 86, 178, 183].

У дітей з соматоформними респіраторними розладами, за даними шкали депресії М.Ковач, кількість балів становила  $59,8 \pm 10,6$  і значимо перевищувала кількість балів у дітей з бронхіальною астмою -  $48,8 \pm 10,8$  (95% ДІ: 6,5 - 15,5;  $p < 0,0001$ ) та у дітей з пневмоніями -  $52,2 \pm 9,9$  (95% ДІ: 3,2 – 12,0;  $p < 0,0009$ ).

Слід зазначити, що бронхіальна астма і соматоформні респіраторні розлади в переважній більшості є хронічними патологіями, а тому глибина афективних порушень і механізми їх виникнення можуть відрізнятись від тих, які виникають при гострих соматичних патологіях, а саме, при пневмонії. Це і може зумовлювати зазначені відмінності, а відповідно, може змінювати підхід до їх корекції та лікування [39, 50].

Виявлення афективних розладів у дітей з бронхіальною астмою, пневмоніями та соматоформними респіраторними розладами стало підґрунтям для оцінки якості життя школярів з даною коморбідною патологією.

При використанні педіатричного опитувальника задоволеності якістю життя PQ-LES-Q, виявили, що найменший бал спостерігався у дітей із соматоформними респіраторними симптомами ( $47,5 \pm 6,6$ ), у порівнянні з дітьми, хворими на пневмонію або бронхіальну астму: у дітей з бронхіальною астмою він становив  $57,5 \pm 13,9$  (95% ДІ: 5 ,4 – 14,6;  $p < 0,0001$ ), у дітей з пневмонією -  $56,9 \pm 8,4$  (95% ДІ: 6,2 – 12,6;  $p < 0,0001$  ). Ймовірно, низька оцінка якості свого життя дітьми саме з соматоформними респіраторними розладами може бути обумовлена більш частим розвитком в них депресивних станів [86].

Досліджуючи взаємозв'язок між реактивної тривожністю, за шкалою STAI, та якістю життя, за шкалою PQ-LES-Q, у пацієнтів із пульмонологічною патологією виявлено достовірний зворотній і помірний кореляційний зв'язок, про що свідчить розрахований коефіцієнт кореляції, який становить  $-0,321$  ( $p < 0,0001$ ), тобто при збільшенні балів по шкалі реактивної тривожності, знижується бальна оцінка за шкалою PQ-LES-Q, що може свідчити про вагоме значення реактивної тривожності в зниженні якості життя у дітей з пульмонологічною патологією [86].

Аналогічні дані отримано при дослідженні взаємозв'язку між



особистісною тривожністю і якістю життя дітей, тобто, чим важчий ступінь реактивної і особистісної тривоги, тим нижча оцінка якості життя в даній когорті дітей.

При дослідженні взаємозв'язку між особистісною тривожністю і вираженістю гіпервентиляційного синдрому, за даними Наймігенського опитувальника, виявлено прямий і помірний кореляційний взаємозв'язок. Аналогічні дані отримані при дослідженні зв'язків між вираженістю гіпервентиляційного синдрому і реактивної тривоги, тобто, при збільшенні балів по шкалі STAI (особистісна і реактивна тривожність), збільшується бальна оцінка за Наймігенським опитувальником, що вказує про значення тривожної симптоматики в розвитку гіпервентиляційного синдрому [41, 86, 74].

Взаємозв'язок між депресивними розладами, за даними шкали депресії М.Ковач, і розвитком гіпервентиляційного синдрому достовірний прямий і середньої сили, про що свідчать наступні дані: коефіцієнт детермінації  $R^2 = 0,321$  вказує, що в 32,1% випадках зростання балів за шкалою депресії призводить до збільшення балів по Наймігенському опитувальнику; коефіцієнт кореляції  $r$  складаєт 0,565 ( $p < 0,0001$ ) [41, 86].

Виявлено також достовірний зворотній і сильний кореляційний зв'язок між значеннями шкали депресії М.Ковач і шкали задоволеності якістю життя PQ-LES-Q, тобто, при наростанні важкості депресії, знижується якість задоволеності життям, що свідчить про значення депресивної симптоматики у порушенні якості життя [41].

Усе більше накопичується доказів, які вказують на роль серотонінергічної та норадренергічної нейротрансмісії при соматичних симптомах. Фізіологічні зміни, що лежать в основі зменшеної серотонінергічної і норадренергічної нейротрансмісії, можуть сприяти порушенню передачі сигналу, зменшенню вивільнення серотоніну або норепінефрину від терміналів пресинаптичних нейронів і призводити до порушення функції та/або кількості рецепторів і зміни внутрішньоклітинної обробки сигналу [39, 79, 81, 109, 118, 184].

Численними дослідженнями встановлено роль серотоніну в розвитку емоційних порушень, а також в модуляції дихального ритму та дихальних патернів [50, 169, 170].

Медіатором, який може бути залучений в розвиток афективних і соматоформних розладів, є гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) – основний гальмівний нейромедіатор центральної нервової системи (ЦНС), який здійснює свій гальмівний ефект через два типи специфічних рецепторів: ГАМК (іонотропний) і ГАМК (метаботропний). Правильне функціонування ЦНС залежить від балансу між збуджувальними і гальмівними нейромедіаторними системами. Дисбаланс у цій системі може сприяти розвитку фізіопатологічних тривожних та інших емоційних розладів [39, 118, 141, 184].

У всіх дітей визначали в сироватці крові концентрації серотоніну і ГАМК. Серотонін досліджували методом імуоферментного аналізу (ІФА) із застосуванням набору "Серотонін ІФА ВА Е-8900", виробник - LABOR DIAGNOSTIKA NORD GmbH & Co.KG, Німеччина. Дослідження проводили на аналізаторі Agilent Technologies 5977B MSD, США. Рівень ГАМК у сироватці крові визначали після його виділення методом високоефективної рідинної хроматографії. Дослідження проводили на аналізаторі Agilent Technologies 5977B MSD, США із застосуванням набору "Florisil for chromatography 60-100 mech" [39].

При дослідженні серотоніну у дітей з респіраторною патологією виявлено достовірно нижчі його рівні, ніж у дітей контрольної групи ( $0,62 \pm 0,53$  мкмоль/л та  $1,12 \pm 0,61$  мкмоль/л (95% ДІ,  $0,27-0,73$  мкмоль/л,  $p < 0,0001$ )). Гендерної різниці між рівнями серотоніну не виявлено [39].

При дослідженні серотоніну у дітей груп порівняння виявлено, що найменші показники були у дітей з бронхіальною астмою -  $0,45 \pm 0,38$  мкмоль/л, що в 2,5 рази менше, ніж у дітей контрольної групи -  $1,12 \pm 0,61$  мкмоль/л (95% ДІ,  $0,40-0,93$  мкмоль/л,  $p < 0,0001$ ) [39].

У дітей з соматоформними респіраторними симптомами рівні серотоніну також були в 2 рази менше, ніж у дітей контрольної групи (95% ДІ,  $0,32-0,82$

мкмоль/л,  $p < 0,0001$ ). У хворих дітей на позалікарняну пневмонію статистично вірогідної різниці з контрольною групою дітей не було [39, 50].

Логічно припустити, що низький рівень серотоніну у хворих на соматоформні респіраторні розлади був причиною розвитку в них депресії, яка спостерігалась майже в 100% хворих дітей даної підгрупи, що перебивається з даними інших авторів, які виявляли депресивні розлади з низьким вмістом серотоніну у дітей з соматоформними розладами зі сторони інших органів і систем [79, 106].

Найнижчий рівень серотоніну у хворих на бронхіальну астму можна пояснити можливими кількома механізмами, які виникають незалежно один від одного, але подвоюють залучення серотонінергічної системи. Алель T/T при бронхіальній астмі збільшує ризик розвитку тривоги і соматоформних респіраторних розладів, коморбідних з бронхіальною астмою. Одночасно виникає залучення периферичної серотонінергічної нейротрансмісії в патогенез розвитку астми на рівні бронхів і легеневої тканини з втягуванням в процес тромбоцитів та еозинофілів, що спричиняє додаткове залучення серотоніну з його рецепторами до патофізіологічних механізмів бронхіальної астми (бронхоконстрикція, запалення, активація еозинофілів та тромбоцитів, тощо). В комбінації всі ці порушення можуть значною мірою вплинути на рівень серотоніну та серотонінергічну нейротрансмісію, а останній – на важкість перебігу і частоту рецидивів бронхіальної астми під дією стресових факторів [2, 39, 50].

Рівні серотоніну у хворих на бронхіальну астму можуть залежати також і від периферійних імунно-опосередкованих механізмів, які, ймовірно, також можуть мати певний взаємозв'язок з розвитком афективних станів [39].

При дослідженні рівня ГАМК у дітей з органічною і соматоформною пульмонологічною патологією ми не виявили значущої різниці між хворими дітьми і дітьми контрольної групи, однак у дітей з соматоформними респіраторними розладами спостерігалось його зростання, що є свідченням його гальмівної ролі в даній підгрупі дітей, де має місце виражена як

особистісна, так і реактивна тривожність.

За останні кілька років увагу багатьох науковців привертає вітамін Д, функції якого виходять за межі його впливу на кальцієво-фосфорний обмін. В ряді робіт виявлено тісний зв'язок між дефіцитом вітаміну Д і розвитком алергічних захворювань, зокрема, бронхіальної астми, частоти респіраторних симптомів у дітей [80, 88, 95, 108, 174, 188, 193, 194].

Однією з найважливіших функцій вітаміну Д, виявлених останнім часом, є модулювання вродженої та адаптивної відповіді імунної системи [126, 193, 197].

Marushko YuV. і співав. (2022) вказують, що дефіцит вітаміну Д значно розповсюджений серед здорових дітей віком 8-17 років складає 41 % та не залежить від сезону [193].

Ряд останніх досліджень продемонстрували кореляцію між дефіцитом вітаміну Д і невротичними розладами. Було знайдено рецептор вітаміну Д, який опосередковує багато його біологічних дій у всьому організмі, зокрема й в ЦНС. Біологічний механізм взаємозв'язку гіповітамінозу Д та психічних захворювань, швидше за все, пов'язаний з дією вітаміну Д на регуляцію запальних та імунологічних процесів, які, зі свого боку, можуть діяти як медіатори або модулятори для розвитку клінічних симптомів [104, 105].

У дослідженні L.J.Black et al. (2015) було встановлено, що збільшення в сироватці крові вітаміну Д на 10 нмоль/л було пов'язано зі зниженням на 8 % у рейтингових показниках депресії в осіб чоловічої статі, але не знайдено істотного зв'язку з симптомами тривоги та стресу [131].

Метааналіз продемонстрував, що низький рівень вітаміну Д пов'язаний з вищим ризиком несприятливих наслідків у хворих на пневмонію [153, 191, 192, 195, 196].

Існують припущення, що при бронхіальній астмі недостатній рівень або дефіцит вітаміну Д призводить до підвищення запалення дихальних шляхів [174]. У зв'язку з цим очікувано, що низькі рівні вітаміну Д можуть бути фактором погіршення перебігу астми. І дійсно, у дослідженні Q. Kang et al.

(2018) низькі рівні вітаміну Д в сироватці крові дітей з бронхіальною астмою були пов'язані зі збільшенням частоти гострих астматичних нападів [102, 189].

В іншому дослідженні показано, що призначення вітаміну Д дітям з бронхіальною астмою не вплинуло на зменшення її нападів [194].

У дослідженні Veena Anand (2021) показано значний рівень поширеності дефіциту вітаміну Д серед дітей з бронхіальною астмою, однак рівні вітаміну Д не завжди пов'язані з ступенем її контролю [191].

Вплив вітаміну Д на можливий розвиток афективних станів у дітей з різною пульмонологічною патологією також є суперечливим. Так, в рандомізованому контрольованому дослідженні не вдалося продемонструвати вплив добавок вітаміну Д на самооцінку депресії у підлітків, в той час як батьки дітей, які відвідували дитячий дошкільний заклад, повідомили про зменшення депресивних симптомів наприкінці дослідження [112].

Дослідження Bin Nan et al. (2018) показало, що низький рівень вітаміну Д у сироватці крові дітей та підлітків, які перебувають на діалізі, пов'язано із розвитком у них занепокоєння [130].

Розбіжності результатів клінічних досліджень вказують на необхідність подальшого вивчення ролі вітаміну Д для корекції патогенетичної терапії астми, соматоформних та емоційних розладів [39, 137, 174].

Перший метаболіт вітаміну Д<sub>3</sub> (25(OH)D) досліджували за допомогою ІФА методу на аналізаторі "Bio Tek EL\*800" з використанням набору реактивів "25-OH-Vitamin D" (виробник - Diagnostics Biochem Canada).

Виявлено, що рівень вітаміну Д у загальній когорті дітей з пульмонологічною патологією складав  $21,2 \pm 7,5$  нг/мл і практично не відрізнявся від дітей контрольної групи, де його рівень складав  $21,3 \pm 9,7$  нг/мл. Однак, при дослідженні його рівнів у дітей різних підгруп виявлено, що він був достовірно вищим у хворих з бронхіальною астмою, у порівнянні з контрольною групою дітей:  $26,1 \pm 8,1$  нг/мл (95% ДІ, 0,2-9,4 нг/мл,  $p < 0,04$ ), що може свідчити, ймовірно, про порушення його засвоєння, метаболізму або внаслідок поліморфізмів рецептора вітаміну Д<sub>3</sub> [158].

В той же час в роботі Марушко Ю.В. і співав. (2022) показано, що рівень вітаміну Д був значно нижчий у дітей з бронхіальною астмою порівняно з дітьми без неї [20, 193]. У роботі М. Dogru також доведено зв'язок тяжкості бронхіальної астми (у тому числі формування неконтрольованої бронхіальної астми), кількості загострень і потреби в системних глюкокортикоїдах із низьким рівнем вітаміну Д [108].

Вплив вітаміну Д на можливий розвиток афективних станів у дітей з різними респіраторними патологіями також є суперечливим. Так, в рандомізованому контрольованому дослідженні не вдалося продемонструвати вплив добавок вітаміну Д на самооцінку депресії у підлітків [112].

Встановлено, що 1,25-дигідроксивітамін D індукуює експресію триптофангідроксилази-2 (TRH2) - фермента, який бере участь у перетворенні триптофану в серотонін шляхом приєднання –НО групи (гідроксилювання) до 5-гідрокситриптофану. Також було виявлено, що 1,25-дигідроксивітамін D може функціонувати як інгібітор MAO та подібно до селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, ймовірно, підвищувати рівень серотоніну в ЦНС. Такі дані можуть підтверджувати, що вітамін D може сприяти покращенню емоційно-поведінкової патології в результаті регуляції серотонінергічної нейротрансмісії [39, 142].

В нашому дослідженні у дітей з соматоформними респіраторними розладами рівень вітаміну Д в сироватці крові був найнижчим –  $17,2 \pm 4,5$  нг/мл, порівнюючи з іншими категоріями хворих дітей і з дітьми контрольної групи (95% ДІ, 0,2-8,0 нг/мл,  $p < 0,04$ ).

У дітей з соматоформними респіраторними розладами поряд з низьким рівнем вітаміну Д паралельно спостерігався і більш низький рівень серотоніну. У дітей з бронхіальною астмою мало місце достовірне зниження рівня серотоніну, у порівнянні з дітьми контрольної групи, і підвищені рівні вітаміну Д при її важкому перебігу, що можна пояснити різними механізмами впливу вітаміну Д на виникнення афективних розладів у дітей на різні респіраторні захворювання [39, 158].

Для пошуку взаємозв'язків між рівнями серотоніну, ГАМК і вітаміну Д при захворюваннях дихальної системи, асоційованими з афективними розладами, як одного з можливих ланцюгів патогенезу їх розвитку, були використані кореляційний і регресивний аналізи.

Діаграми лінійної регресії вказують на сильний зворотній зв'язок між концентраціями в сироватці крові серотоніну і збільшенням тяжкості депресії за шкалою М.Ковач в дітей з пульмонологічною патологією, зокрема, з бронхіальною астмою і соматоформними респіраторними розладами. Розрахований коефіцієнт кореляції  $r$  становить  $-0,50$  (95% ДІ для  $r$ ,  $-0,6953$  до  $-0,2510$ ,  $p < 0,0001$ ) і свідчить, що зв'язок між серотоніном та тяжкістю депресії помірний і зворотній [39].

Діаграми лінійної регресії вказують на прямий зворотній зв'язок між рівнем ГАМК і збільшенням тяжкості реактивної тривоги в дітей з пульмонологічною патологією, а взаємозв'язок між концентрацією ГАМК і даними шкали депресії сильний і зворотній, тобто, при поглибленні депресивних розладів у дітей знижується концентрація ГАМК, про що свідчить коефіцієнт детермінації  $R^2 = 0,7302$  показує. Розрахований коефіцієнт кореляції  $r$  становить  $-0,85$  (95% ДІ для  $r$ ,  $-0,9794$  до  $-0,2579$ ,  $p < 0,006$ ) і свідчить, що зв'язок між ГАМК і тяжкістю депресії у дітей з бронхіальною астмою сильний і зворотній.

Отже, отримані дані свідчать, що при поглибленні депресивних розладів у дітей з бронхіальною астмою знижується концентрація ГАМК і навпаки. Це вказує на втрату її гальмівної ролі у дітей з соматоформними розладами і бронхіальною астмою, що може бути обумовлено виснаженням продукції при її інтенсивному «споживанні».

При дослідженні взаємозв'язків між рівнями серотоніну і ГАМК у дітей з пульмонологічною патологією виявлено сильний зворотній зв'язок [39].

Результати ряду досліджень підкреслюють ймовірну роль серотоніну в розвитку бронхіальної астми і соматоформних розладів, опосередковану через 5-HT<sub>2</sub> рецептори серотоніну і агоністи цих рецепторів можуть бути

ефективними щодо терапії бронхіальної астми [2, 39, 51, 99, 170].

Одним з рецепторів серотоніну, який відіграє значну роль в розвитку різноманітних емоційних порушень, за даними окремих досліджень, є рецептор 5-HT<sub>2A</sub>. Цей клас має три підтипи рецепторів – 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> і 5-HT<sub>2C</sub>, де 5-HT<sub>2A</sub> рецептор є головним збудливим підтипом рецепторів.

Їх активація сприяє скороченню гладеньких м'язів, підвищенню агрегації тромбоцитів і збільшення проникності капілярів. У ЦНС рецептори 5-HT<sub>2A</sub> присутні переважно в корі, клаустрі та базальних гангліях. Активація рецептора 5-HT<sub>2A</sub> призводить до стимуляції секреції адренкортикотропного гормону (АКТГ), кортизону, окситоцину, реніну та пролактину [2, 99, 170, 171].

У людини ген рецептора серотоніну HTR<sub>2A</sub> локалізований на 13 хромосомі в положенні 13q14-q21 і складається з трьох екзонів і двох інтронів. Однонуклеотидна заміна Т (тимін) на С (цитозин) знаходиться в першому екзоні гена HTR<sub>2A</sub> в положенні 102 (rs6313). Цей поліморфізм пов'язаний з рівнем експресії гена.

Поліморфізм С102Т (rs6313) гена 5-HTR<sub>2A</sub> може опосередковано бути залучений до випадків суїциду, більшої кількості стресових подій у житті та втрат, в той час як інші поліморфізми, зокрема, А1438G (rs6311) і С1354Т (rs6314) гена 5-HTR<sub>2A</sub>, цього не демонстрували. Рецептор 5-HT<sub>2A</sub> приймає участь в регуляції таких станів як тривога, розлади апетиту, розвиток залежності, навчання, пам'ять, настроїв, головний біль, сексуальна поведінка, сон, терморегуляція і ін. [78, 99, 114, 165, 198]. При певних поліморфізмах гена рецептора серотоніну розвиваються депресивні розлади [198].

Ряд літературних джерел висвітлюють отримані результати наукових досліджень щодо впливу поліморфізму гена рецептора серотоніну на перебіг респіраторної патології, зокрема на виникнення бронхоспазму, рецидивування бронхіальної астми у дорослих осіб [113, 165, 170].

У 90 дітей шкільного віку з пульмонологічною патологією методом полімеразної ланцюгової реакції проведено дослідження алельного поліморфізму гена рецептора серотоніну 5-HTR<sub>2A</sub> і поліморфних ділянок



T102C (rs6313) його промоторного регіону з метою виявлення генетичної схильності до розвитку соматоформних та коморбідних їм афективних розладів у дітей з пульмонологічною патологією. Середній вік дітей був  $11,6 \pm 3,3$  років ( $M \pm \sigma$ ), серед яких майже в 2 рази переважали хлопчики (63,3 %) [2].

Серед обстежених дітей з соматоформними респіраторними розладами гомозиготний варіант HTR2A (T/T) було виявлено у 33,3 % осіб. Всі діти – носії T/T алеля мали високий рівень особистісної тривоги ( $51,3 \pm 7,5$  балів), надмірну реактивну тривогу ( $44,0 \pm 7,0$  балів) та у 90 % осіб виявлено одночасно легкого і середнього ступеню депресивні розлади і виражену особистісну тривожність [2].

В 43,4 % дітей з соматоформними респіраторними розладами виявлено гетерозиготний C/T варіант рецептора гена серотоніну. В цій підгрупі дітей в 100 % випадків діагностували помірну і виражену особистісну і в 92,3 % - надмірну реактивну тривожність. Депресія легкого або помірного ступеня ( $63,7 \pm 6,6$  балів) спостерігалась у всіх дітей з даним генотипом і також поєднувалась з різним ступенем тривожності. І лише у 23,3 % дітей даної підгрупи виявлено гомозиготний (C/C) варіант даного рецептора. Отже, у дітей з соматоформними респіраторними розладами, які асоціюються з вираженими афективними станами, у 76,7 % випадків виявлено носійство T алеля. Ймовірно, алель T гена – рецептора серотоніну є фактором ризику що до розвитку афективних і соматоформних розладів [2].

У дітей з бронхіальною астмою гомозиготний варіант HTR2A (T/T) виявлено у 36,6 % осіб. У всіх дітей даної підгрупи мав місце надмірний рівень особистісної (100 %), а в 81,8 % осіб - надмірний рівень реактивної тривоги. Депресія спостерігалась лише в поодиноких випадках.

У дітей даної підгрупи в 46,6 % випадків виявляли гетерозиготний (C/T) варіант рецептора гена серотоніну, у 92,8 % з них виявляли помірну і високого ступеня особистісну тривожність, у 85,7 % випадків - надмірну реактивну тривожність. Депресія легкого або помірного ступеня спостерігалась у кожній третій дитини з даним поліморфізмом гена рецептора серотоніну (35,7 %), в

35,7 % хворих депресивні розлади поєднувались з патологічною тривожністю.

Гомозиготний варіант С/С рецептора гена серотоніну у дітей з бронхіальною астмою зустрічався у 16,8 % випадків, тобто, в 5 разів рідше, ніж гомозиготний варіант Т/Т та гетерозиготний варіант С/Т разом. У цих дітей також мала місце різного ступеня особистісна та реактивна тривожність, однак депресивні розлади виявили лише в одному випадку. Отже, у 83,2 % дітей з бронхіальною астмою виявлено носійство алеля Т гена-рецептора серотоніну, що навіть перевищує його частоту у підгрупі дітей з соматоформними респіраторними розладами.

В той час, коли в підгрупі дітей з соматоформними розладами носійство гомозиготного Т/Т алеля рецептора гена серотоніну мало місце у 33,3 % осіб, у підгрупі дітей з бронхіальною астмою – 36,6 % осіб, то у дітей хворих на позалікарняну пневмонію гомозиготний варіант НTR2A (Т/Т) було виявлено лише у 2 (6,6 %) випадках, що в 5 і 5,5 разів рідше, ніж у групах порівняння, відповідно.

Носійство гомозиготного алеля С/С рецептора гена серотоніну виявлено в 36,7 % дітей з пневмоніями, що в 1,6 разів частіше, ніж у дітей з соматоформними респіраторними розладами та в 2 рази частіше, ніж у дітей з бронхіальною астмою.

У 56,7 % дітей на пневмонії виявлено гетерозиготний (С/Т) варіант рецептора даного гена. Серед цих дітей особистісну тривожність виявлено у 88,2 % носіїв алеля С/Т, у 64,7 % осіб виявлялась надмірна реактивна тривога, депресивні розлади мали місце в 35,3 % дітей з пневмонією.

В дітей контрольної групи носіїв гомозиготного алеля Т/Т було виявлено лише у 2 (6,6 %) випадках, що в 5,1 разів рідше, ніж у дітей з соматоформною вегетативною дисфункцією дихальної системи, в 5,5 разів рідше, ніж в підгрупі дітей з бронхіальною астмою, та не відрізнялось від частоти носіїв даного алеля серед дітей, які хворіли на пневмонію. У 46,7 % дітей контрольної групи виявили носійство С/С алеля рецептора гена серотоніну, що в 2,3 рази частіше, ніж у дітей з БА, та у 2 рази, ніж у дітей з соматоформними респіраторними

розладами.

У дітей з захворюваннями дихальної системи – носіїв алеля Т/Т НTR2A C102T (rs6313) рецептору серотоніну виявляли найвищий рівень особистісної тривоги ( $46,9 \pm 8,9$  балів), який достовірно зменшується у носіїв алеля С/Т ( $44,0 \pm 9,1$  балів), досягаючи найнижчого рівня у хворих дітей з носійством алеля С/С ( $41,6 \pm 8,5$  балів). Різниця достовірна, у порівнянні з носіями алеля Т/Т рецептора гена серотоніну (95% ДІ: 0,13 - 10,47,  $p < 0,045$ ). Отримані дані свідчать, що наявність алельного поліморфізму гена рецептора серотоніну НTR2A C102T (rs6313) з носійством алеля Т/Т є предиктором схильності до розвитку тривоги, особливо особистісної, асоційованої з соматоформною респіраторною дисфункцією і бронхіальною астмою.

Особистісна тривожність може бути основою на якій виникають патологічні соматичні симптоми, включаючи гіпервентиляційний синдром і інші дисфункціональні розлади, вона може бути генетично детермінованою і проявляється під впливом різноманітних факторів зовнішнього середовища, що підтверджено статистичними даними. Так, абсолютний ризик (АР) експоненційної групи (тобто частота розвитку соматоформних респіраторних розладів та тривожних порушень під дією Т/Т алеля в даній групі) у хворих складає  $83,3 \pm 10,7$  % (95% ДІ, 62,4 – 104,2 %), тоді як АР неекспоненційної групи (тобто частота розвитку тривожних порушень під дією С/Т та С/С алелів в даній групі) складає  $41,6 \pm 7,1$  % (95% ДІ, 27,7 – 55,5 %). Атрибутивний ризик (АТР) при цьому складає  $41,7 \pm 16,0$  % (95% ДІ, 10,4 – 73,0 %), тобто, наявність алеля Т/Т збільшує, в середньому, частоту розвитку тривоги та соматофорних респіраторних розладів на  $41,7 \pm 16,0$  %, при цьому показник відносного ризику вказує, що наявність алеля Т/Т призводить до збільшення захворюваності на соматоформні розлади та емоційні порушення в 2,0 рази. У дітей - носіїв Т/Т алеля відношення шансів складає 7,00 (95% ДІ, 1,38 – 35,47), а індекс потенційної шкоди - 2,4, тобто, при наявності Т/Т алеля у кожного 2,4 експонованого пацієнта (з наявністю Т/Т алеля) розвинуться тривожні порушення або соматоформні вегетативні розлади. Точний критерій Фішера

для даних вибірок складає  $p = 0,021$  і може достовірно свідчити, що наявність даного поліморфізму є предиктором розвитку як соматоформних респіраторних розладів, так і тривоги. При цьому значення  $\chi^2$  складає 6,667, з поправкою Йейтса 5,104, відповідно, залежність частоти випадків цих станів при наявності алеля Т/Т – статистично значима ( $p < 0,010$  і  $p < 0,024$ , відповідно).

У хворих дітей на бронхіальну астму, в яких досліджували поліморфізми рецептора гена серотоніну, також виявлено високу тривожність, алекситимію, гіпервентиляційний синдром, що значно погіршує якість життя цих дітей і може впливати на перебіг астми та її прогноз [2, 84, 154, 183].

АР експоненційної групи (дія алеля Т/Т) в цих дітей складає  $84,6 \pm 10,0$  % (95% ДІ, 65,0 – 104,2 %), тоді як АР неекспоненційної групи (дія алелів С/Т та С/С) складає  $40,4 \pm 7,1$  % (95% ДІ, 26,5 – 54,3 %). АТР при цьому дорівнює  $44,2 \pm 16,0$  % (95% ДІ, 12,9 – 57,5 %) і вказує, що наявність алеля Т/Т збільшує розвиток коморбідності тривоги і соматоформних респіраторних розладів з бронхіальною астмою на  $44,2 \pm 16,0$  % або в 2,1 разів, за показником відносного ризику. За даними індексу потенційної шкоди встановлено, що при наявності Т/Т алеля у кожної 2,2 дитини з бронхіальною астмою розвинуться тривожні порушення або соматоформні розлади. Залежність частоти випадків соматоформних розладів і тривожних станів у дітей з бронхіальною астмою при наявності алеля Т/Т – статистично значима ( $p < 0,005$  і  $p < 0,012$ , відповідно) [2].

Таким чином, встановлено зв'язок між розвитком особистісної тривожності та поліморфізмом гена HTR2A C102T (rs6313) серотонінового рецептору у дітей з органічними та соматоформними респіраторними розладами. Дія відповідного поліморфізму гена-рецептора серотоніну - HTR2A C102T (rs6313) на організм людини може реалізуватися через його вплив на рівень серотоніну у сироватці крові. Тому проведено дослідження рівнів серотоніну у дітей з соматоформною і органічною патологією дихальної системи в залежності від варіанту алельного поліморфізму даного гена [2].

Рівень серотоніну у дітей – носіїв Т/Т алеля складав  $0,46 \pm 0,30$  мкмоль/л і був нижчим, у порівнянні з дітьми – носіями алеля С/Т, рівень якого складав

0,60±0,54 мкмоль/л ( $p \leq 0,05$ ) та алеля C/C, при якому рівень серотоніну був майже в 1,9 разів вище, ніж у носіїв гомозиготного алеля T/T складав - 0,83±0,61 мкмоль/л (95% ДІ, 0,084-0,656,  $p < 0,012$ ). Отже, алель T/T збільшує ризик розвитку як особистісної тривоги, так і соматоформної вегетативної дисфункції у дітей з пульмонологічною патологією через його вплив на обмін серотоніну [2].

В групах порівняння найнижчий рівень серотоніну спостерігався у дітей з бронхіальною астмою - носіїв алеля T/T (0,34±0,19 мкмоль/л) і був в 2,5 рази нижчим, у порівнянні з дітьми – носіями алеля C/C - 0,86±0,62 мкмоль/л (95% ДІ, 0,094-0,946,  $p < 0,02$ ).

Деякі автори вказують на ймовірну роль рецепторів 5-HT<sub>2</sub> в розвитку алергічних захворювань дихальних шляхів, тому припускають, що агоністи рецепторів 5-HT<sub>2</sub> можуть бути складовою патогенетичної терапії при даній патології [103, 170].

Таким чином, в загальній когорті дітей з пульмонологічною патологією алельний поліморфізм T/T HTR2A C102T (rs6313) серотонінового рецептору зустрічається у 3,8 разів частіше, ніж у здорових дітей. Абсолютний та атрибутивний ризики вказують, що наявність алеля T/T збільшує вірогідність розвитку тривоги та соматоформні розлади на  $22,0 \pm 9,2$  % або в 2 рази, а індекс потенційної шкоди (4,5) вказує, що у кожного 4,5 експонованого пацієнта (з наявністю T/T алеля) розвинуться дані патологічні стани. Точний критерій Фішера для даних вибірок складає  $p = 0,036$  і може достовірно свідчити, що наявність даного поліморфізму є предиктором розвитку емоційних і соматоформних порушень у дітей з пульмонологічною патологією. Значення  $\chi^2$  складає 4,867, що з поправкою Йейтса 3,789 вказує на те, що залежність частоти розвитку соматоформних респіраторних симптомів і тривожних порушень від наявності алеля T/T – статистично значима ( $p < 0,027$  і  $p < 0,05$ , відповідно).

Отже, для оптимізації підходів до лікування пульмонологічної патології у дітей шкільного віку слід розглядати не тільки основні механізми розвитку

захворювань, але і психоемоційний стан пацієнта. Раннє встановлення емоційних порушень може підвищити ефективність лікування, покращити перебіг захворювання, соціальну адаптацію і зменшити частоту рецидивів, особливо у хворих дітей на бронхіальну астму.

**ВИСНОВКИ**

1. В структурі захворюваності дітей захворювання дихальної системи займають перше місце. За даними ВООЗ, лише за останні три десятиліття захворюваність на бронхіальну астму зросла у вісім разів. За останні 25 років в Україні спостерігається зростання поширеності бронхіальної астми на 69,3 %. Соматоформні розлади, за даними ВООЗ, складають 25% звертань до лікарів загальної практики, в педіатрії на їх долю приходиться до 75% звернень. Вони часто асоційовані з афективними станами, нашаровуються на органічну патологію, що утруднює діагностику і ефективність лікування.

2. У дітей шкільного віку з пульмонологічною патологією у 97,0 % випадків виявлено високий та середній рівень особистісної тривоги, із значним переважанням у дітей старшого підліткового віку та в підгрупі із соматоформними респіраторними розладами, у 87,8 % дітей - реактивну тривожність із значним переважанням у дітей з бронхіальною астмою ( $p < 0,001$ ) та у дітей молодшого підліткового віку ( $p < 0,01$ ). Тяжкий ступінь особистісної і реактивної тривоги в 2 рази частіше виявляли у дівчаток.

Виявлено достовірний зворотній і помірний кореляційний зв'язок між значеннями за шкалою STAI (особистісна тривожність) та шкалою якості життя (PQ-LES-Q), що вказує на значний вплив особистісної тривожності на якість життя дітей з пульмонологічною патологією ( $\sqrt{xy} = \pm 0,321$  ( $p < 0,0001$ )).

3. Депресивні розлади виявлено у 52,6 % дітей із захворюваннями дихальної системи з значним переважанням у дітей віком 10-14 років (43,5 %), у дівчаток та в підгрупі дітей з соматоформними респіраторними розладами ( $p < 0,001$ ).

Виявлено достовірний зворотній і сильний кореляційний зв'язок між значеннями шкали депресії М.Ковач і шкалою якості життя дітей (PQ-LES-Q), про що свідчить коефіцієнт кореляції  $\sqrt{xy} = \pm 0,773$  ( $p < 0,0001$ ).

4. Встановлено, що серед соматоформних респіраторних розладів найчастіше зустрічається психогенний кашель (36,6 %) та гіпервентиляційний

синдром (31,82 %), рідше - дисфункція голосових зв'язок та вокальні тіки (12,8 % і 13,6 %), ще рідше - задишка та відчуття нестачі повітря (5,4 %). У 20,0 % дітей спостерігалось поєднання бронхіальної астми і гіпервентиляційного синдрому.

Виявлено достовірний прямий і середньої сили кореляційний взаємозв'язок між значеннями шкали депресії і Наймігенським опитувальником, що свідчить про значення депресивної симптоматики у розвитку гіпервентиляційного синдрому ( $\sqrt{xy} = \pm 0,565$  ( $p < 0,0001$ )).

5. Виявлено низький рівень вітаміну Д в сироватці крові у дітей з пульмонологічною патологією, особливо в підгрупі з соматоформними респіраторними симптомами ( $17,2 \pm 4,5$  нг/мл), порівняно з дітьми контрольної групи (95% ДІ,  $0,2-8,0$  нг/мл,  $p < 0,04$ ).

6. Доведено, що у дітей з пульмонологічною патологією має місце порушення метаболізму таких нейротрансмітерів як серотонін та ГАМК. Рівень серотоніну в сироватці крові у хворих дітей з респіраторною патологією складав  $0,62 \pm 0,53$  мкмоль/л та був значуще нижчим порівняно з контрольною групою дітей, де його рівень сягав  $1,12 \pm 0,61$  мкмоль/л ( $p < 0,0001$ ). Найнижчим рівень серотоніну виявлено в дітей з бронхіальною астмою, у порівнянні з контрольною групою дітей ( $p < 0,0001$ ).

Виявлено, що зниження рівня серотоніну супроводжується зростанням рівня ГАМК, про що свідчить зворотній і сильний зв'язок ( $\sqrt{xy} = \pm 0,7673$  ( $p < 0,0001$ )). У дітей з соматоформними розладами і бронхіальною астмою, коморбідними з депресивними станами, виявлено зниження концентрації як серотоніну, так і ГАМК, що вказує на втрату її гальмівної ролі при даній патології.

7. Дослідження поліморфізму гена рецептора серотоніну 5-HT<sub>2A</sub> C102T виявило, що у дітей із соматоформними респіраторними розладами алельний поліморфізм T/T HT<sub>2A</sub> C102T (rs6313) зустрічається у 5 разів частіше, а в дітей з бронхіальною астмою - в 5,5 разів частіше, ніж у здорових дітей та у дітей з пневмоніями.



У носіїв алеля Т/Т встановлено найвищий рівень особистісної тривоги ( $46,9 \pm 8,9$  балів), який достовірно зменшується у носіїв алеля С/Т ( $44,0 \pm 9,1$  балів), досягаючи найнижчого рівня у хворих дітей з носійством алеля С/С ( $41,6 \pm 8,5$  балів) (95% ДІ: 0,13 - 10,47,  $p < 0,045$ ).

Встановлено, що алель Т гена – рецептора серотоніну 5-HT<sub>2A</sub> C102T (rs6313) є маркером низької стресостійкості та високої схильності до розвитку афективних станів та соматоформних розладів і впливає на експресію серотоніну, в той час як алель С має протективний ефект.

8. Реалізація впливу поліморфізму HTR2A C102T (rs6313) на організм людини відбувається через його вплив на метаболізм серотоніну. У дітей з пульмонологічною патологією – носіїв Т/Т алеля рівень серотоніну складав  $0,46 \pm 0,30$  мкмоль/л і був нижчим порівняно з дітьми - носіями алеля С/Т, рівень якого складав  $0,60 \pm 0,54$  мкмоль/л ( $p \leq 0,05$ ) та алеля С/С, рівень якого складав  $0,83 \pm 0,61$  мкмоль/л (95% ДІ, 0,084-0,656,  $p < 0,012$ ). Найнижчий рівень серотоніну спостерігався у дітей з бронхіальною астмою – ( $0,34 \pm 0,19$  мкмоль/л). Отримані дані вказують, що алель Т/Т є фактором, який впливає на транскрипцію серотоніну.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В практичній діяльності педіатрів, пульмонологів, сімейних лікарів під час лікування хворих дітей з респіраторною патологією слід враховувати, що у 96,9 % випадків в них виявлено виражену особистісну тривожність, особливо серед дітей старшого підліткового віку (15-17 років) та в підгрупі дітей з соматоформними респіраторними розладами, а в 87,7 % осіб - реактивну тривожність, особливо у дітей з бронхіальною астмою. У 52,6 % випадків виявлено депресивні розлади із значним переважанням у дітей молодшого підліткового віку (10-14 років) та в осіб жіночої статі.

2. Рекомендовано всім дітям з пульмонологічною патологією призначати вітамін Д<sub>3</sub>, оскільки в них виявлено його недостатність, особливо в підгрупі дітей з соматоформними респіраторними розладами.

3. Дітям з тяжким перебігом бронхіальної астми і стійкими соматоформними респіраторними розладами варто проводити дослідження поліморфізмів гена рецептора серотоніну HTR2A. Носіям гомозиготного алеля Т/Т слід досліджувати серотонін в сироватці крові.

4. Дітям з бронхіальною астмою і соматоформними респіраторними розладами слід проводити оцінку емоційного стану з використанням простих і доступних для дітей опитувальників: Ч.Д.Спілберга - Ю.Л.Ханіна, Maria Kovacs, для визначення якості життя – дитячого опитувальник задоволеності якістю життя - PQ-LES-Q із своєчасним направленням на консультацію до дитячого невролога, психолога або психотерапевта при виявленні в них емоційних порушень.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. 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 Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Київ, 29 листоп. – 1 груд. 2016 р. Київ, 2016. С. 60.
2. Асоціація поліморфізму T102C (rs6313) гену рецептора серотоніну HTR2A з розвитком тривожних, депресивних розладів у дітей з органічними та функціональними респіраторними патологіями / М. В. Невоя та ін. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2023. № 6 (134). С. 56-67. URL: <https://doi.org/10.15574/SP.2023.134.56>.
3. Ассоциация полиморфизма 5-HTTLPR гена-переносчика серотонина с развитием соматоформного расстройства у детей / Л. В. Пыпа и др. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2020. Т. 11, № 3. С. 465–479.
4. Ботьбот Ю. К., Годяцька К. К. Вплив саплементації вітаміну D3 на перебіг гострого обструктивного бронхіту в дітей раннього віку. *Zdorov'e Rebenka*. 2019. Vol. 14, № 4. Р. 218–224. DOI: 10.22141/2224-0551.14.4.2019.174034.
5. Бронхіальна астма у дітей України: медико-екологічні паралелі хворобливості та поширеності / О. П. Волосовець та ін. *Медичні перспективи = Medicni perspektivi*. 2020. Т. 25, № 3. С. 184–191. URL: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.3.214861>.
6. Бурбела Е.І., Волянська Л.А., Стеценко В.В., Кубей І.В., Мудрик У.М. Тривожно-емоційний аспект бронхіальної астми в школярів. *Здоров'я дитини*. 2016. Т. 17, № 3. С. 77–80. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/42831>
7. Вегетативні дисфункції у дітей. Пароксизмальна вегетативна

недостатність / В. Г. Майданник та ін. Київ : Логос, 2017. 300 с. : табл., іл. URL: <https://library.gov.ua/vegetatyvni-dysfunktsiyi-u-ditej-paroksyzmalna-vegetatyvna-nedostatnist/>.

8. Висока частота гомозиготного генотипу 472AA COMT (VAL158) гена катехол-о метилтрансферази (COMT) у дітей із синдромом подразненого кишечника / Семен М. О. та ін. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2022. № 6 (126). С. 23–29. URL: <https://doi.org/10.15574/SP.2022.126.23>.

9. Відновлення рівня ГАМК як перспективна терапія посттравматичного стресового розладу. *Здоров'я України XXI сторіччя*. 2022. № 14 (531). С. 2–3.

10. Відповідь вегетативної нервової системи в дітей з пролапсом мітрального клапана на фізичне навантаження / І. О. Мітюряєва-Корнійко та ін. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2023. № 3 (131). С. 47–51.

11. Гулюк С. А., Вербицька Т. Г. Поліморфізм генів серотонінової системи 5-HTTLPR (L/S), HTR2A (T102C; A1438G) при міофасціальному больовому синдромі обличчя. *Colloquium-journal*. 2021. № 29 (116). С. 4–7.

12. Гунас В. І. Регіональні особливості пальцевої і долонної дерматогліфіки та їх зв'язок із показниками особливостей особистості практично здорових чоловіків України : дис. ... д-ра філософії в галузі «Охорона здоров'я» : 22 за спеціальністю «Медицина» : 222. Вінниця, 2019. 238 с. [https://www.vnmu.edu.ua/downloads/oc/6/anotacia\\_Gunas.pdf](https://www.vnmu.edu.ua/downloads/oc/6/anotacia_Gunas.pdf)

13. Динаміка захворюваності дітей України на розлади психіки та поведінки: 25-річний досвід спостереження / О. П. Волосовець та ін. *Медичні перспективи = Medicni perspektivi*. 2020. Т. 25, № 2. С. 48–54. URL: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.2.206352>.

14. Динаміка змін у поширеності хвороб та захворюваності дитячого населення країни за окремими класами хвороб після аварії на чорнобильській аес / О. П. Волосовець та ін. *Світ медицини та біології*. 2018. № 3 (65). С. 33–42. URL: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2018-3-65-33-42>.

15. Динаміка зміни показника захворюваності на пневмонію дітей

України за останні 20 років / О. П. Волосовець та ін. *Медичні перспективи = Medicni perspektivi*. 2020. Т. 25, № 4. С. 174–181. URL: <https://repo.dma.dp.ua/6233/>.

16. Діагностика та антибактеріальна терапія негоспітальних пневмоній у дітей / В. С. Петровський та ін. Молодий вчений. 2016. № 10. С. 66–70. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/molv\\_2016\\_10\\_18](http://nbuv.gov.ua/UJRN/molv_2016_10_18).

17. Діагностика та корекція порушень метаболізму гамма-аміномасляної кислоти у дітей із розладами аутистичного спектра / Л. Г. Кирилова та ін. *Здоров'я України. Темат. номер «Педіатрія»*. 2017. № 3 (42). С. 32–33.

18. Драб Я. М. Тикові розлади у дітей. *НейроNEWS: психоневрологія та нейропсихіатрія*. 2017. № 1 (85). С.45–47.

19. Етіологічний спектр пневмоній у дітей у Києві, Україна / В. Є. Хоменко та ін. *Здоров'я дитини*. 2023. Т. 18, № 2. С. 8–14. URL: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.2.2023.1565>.

20. Забезпеченість вітаміном D та вплив його дефіциту на перебіг алергічних захворювань у дітей / Ю. В. Марушко та ін. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2022. Т. 126, № 6. С. 101–108. DOI: 10.15574/SP.2022.126.101.

21. Зайков С. В., Богомолов А. Є., Гуменюк Г. Л. Еволюція рекомендацій GINA. Практичні аспекти лікування пацієнтів з астмою через призму клінічних досліджень. *Укр. пульмонолог. журн*. 2022. Т. 30, № 1. С. 6–14. DOI: 10.31215/2306-4927-2022-30-1-6-14.

22. Зарівна І. В. Об'єктивізація гіпервентиляційного синдрому у хворих на гіпертонічну хворобу. *Прикарпатський вісник НТШ. Пульс*. 2018. № 7/8. С. 23–32.

23. Зінченко О. М. Динаміка показників захворюваності на невротичні, пов'язані із стресом та соматоформні розлади у сільського населення України. *Психіатрія, неврологія та медична психологія*. 2020. № 13. С. 43–48. URL: <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2020-13-06>.

24. Катилів А. В., Зайков С. В., Булат Л. М. Психогенные расстройства

дыхания у детей. *Дитячий лікар*. 2016. № 1 (46). С. 26–33. URL: <https://d-l.com.ua/ru/archive/2016/1%2846%29/pages-26-33/psihogennye-rasstroystva-dyhaniya-u-detey>.

25. Квашнина Л. В., Игнатова Т. Б., Майдан И. С. Своевременная коррекция нарушений вегетативного гомеостаза – профилактика развития артериальной гипертензии у детей. *Современная педиатрия*. 2019. № 1 (97). С. 102–110. URL: <https://doi.org/10.15574/SP.2019.97.102>.

26. Квашніна Л.В. Вітамін Д у різні періоди дитинства: що знаємо, що треба пам'ятати і що забути. *Здоров'я України. Педіатрія*. 2017. № 4. С.1–3.

27. Клінічні маски соматоформних розладів кардіореспіраторної системи, і больових та неспецифічних соматоформних розладів, асоційованих з афективними станами, у дітей / Ю. М. Лисиця та ін. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2019. № 8 (104). С. 33–42.

28. Клінічні маски соматоформних розладів шлунково-кишкового тракту та сечовидільної системи у дітей, асоційованих з афективними станами / Ю. М. Лисиця та ін. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2019. Т. 23, № 3. С. 439–447. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/vvnmu\\_2019\\_23\\_3\\_19](http://nbuv.gov.ua/UJRN/vvnmu_2019_23_3_19).

29. Колесник М. Тривога та депресія очима фахівців різних спеціальностей. *Український медичний часопис*. 2019. № 5 (1). С. 45–49. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh\\_2019\\_5%281%29\\_\\_14](http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2019_5%281%29__14).

30. Кумар Р., Нгуєн Х., Мачек М. Нове уявлення про педіатричну астму. *Current. Opinionin. Pediatrics*. 2017. Vol. 29 (3). P. 363–369. URL: [https://essuir.sumdu.edu.ua/bitstream-download/123456789/51770/1/Maidannyk\\_bronkhialna.pdf](https://essuir.sumdu.edu.ua/bitstream-download/123456789/51770/1/Maidannyk_bronkhialna.pdf)

31. Куцак О.В. Патогенетичні особливості контролю бронхіальної астми у дітей шкільного віку залежно від вмісту ядерно-транскрипційного фактору NF- $\kappa$ B та інтерлейкінів-4, 6 в сироватці крові : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10. Вінниця, 2018. 20 с.

32. Лисиця Ю. М. Частота афективних розладів у підлітків

Подільського регіону України. *Перинатология и педиатрия*. 2018. № 4. С. 106–111. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/perynatology\\_2018\\_4\\_21](http://nbuv.gov.ua/UJRN/perynatology_2018_4_21).

33. Марушко Ю., Гишак Т., Тодика Ю. Профілактичний ефект пробіотичного втручання у дітей, схильних до гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів: рандомізоване контролюване дослідження. *Медична наука України. Клінічна медицина*. 2021. Т. 17, № 3. С. 51–65. URL: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2021.06>.

34. Масік О. В., Пипа Л. В., Лисиця Ю. М. Особливості клінічної картини психосоматичних розладів у підлітків. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2016. Т. 20, № 2. С. 390–393.

35. Масік О. І. Комплексний підхід до ранньої діагностики психічних розладів у підлітків із соматичними захворюваннями. *Укр. неврол. журн.* 2020. № 4. С. 43–49. URL: <https://doi.org/10.30978/UNJ2020-4-43>.

36. Матковський, Т. М. 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 Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Київ, 29 листоп. –1 груд. 2016 р. Київ, 2016. С. 43–45.

37. Моїсеєнко Р. О., Дудіна О. О., Гойда Н. Г. Аналіз стану захворюваності та поширеності захворювань у дітей в Україні за період 2011–2015 роки. *Sovremennaya pediatriya*. 2017. № 2 (82). С. 17–27. DOI: 10.15574/SP.2017.82.17.

38. Мостова О. П. Алгоритми виявлення і організації допомоги при розладах психіки і поведінки у дітей. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства і гінекології*. 2017. Т. 11, № 3. С. 44.

39. Невоя М. В. Психоемоційні розлади у дітей з пульмонологічною патологією та роль нейротрансмітерів і вітаміну D у їх виникненні. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2023. Т. 27, № 2. С. 226–235. URL: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27\(2\)-08](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-08).

40. Невоя М. В. Тривожні розлади у дітей з соматоформними

вегетативними дисфункціями дихальної системи та органічними захворюваннями легень. *Proceedings of the XIII International Scientific and Practical Conference «A substantive representation of the system of scientific knowledge»*. Riga (Latvia), 27–28 March 2023. Riga, 2023. P. 32–34.

41. Невоя М. В., Пипа Л. В., Свістільник Р. В. Дисфункціональні розлади дихання у дітей. Сучасний стан проблеми та значення в клінічній практиці. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2019. Т. 23, № 3. С. 535–544. URL: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2019-23\(3\)-33](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2019-23(3)-33).

42. Незгода І. І., Демчишин Я. М. Оцінка ступеня тривожності у дітей із хронічними вірусними гепатитами В і С: діагностичні можливості шкали тривоги Гамільтона та особливості кроскультурної адаптації опитувальника *Preschool Anxiety Scale*. *Український медичний часопис*. 2023. № 5 (157). С. 1–4. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.157.246498.

43. Нові погляди на діагностику та лікування бронхіальної астми у дітей / Ю. В. Марушко та ін. *Здоров'я дитини = Zdorov'e Rebenka*. 2022. Т. 17, № 2. С. 107–113.

44. Обґрунтування симптоматичної терапії респіраторно-вірусних інфекцій у дітей / Т. О. Крючко та ін. *Сучасна педіатрія*. 2019. № 1 (97). С. 117–122.

45. Орос М. М., Сабовчик А. Я. Панічний розлад: сучасні погляди на лікування. *Український медичний часопис*. 2019. № 2 (1). С. 57–59. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh\\_2019\\_2%281%29\\_\\_17](http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2019_2%281%29__17).

46. Особливості відповіді на базисну протизапальну терапію школярів з альтернативними запальними фенотипами бронхіальної астми / О. К. Колоскова та ін. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2021. № 7 (119). С. 40–45. DOI: 10.15574/SP.2021.119.40.

47. Особливості перебігу неускладненої позалікарняної пневмонії у дітей з урахуванням лейкоцитарних індексів крові / О. К. Колоскова та ін. *Сучасна педіатрія*. 2019. № 2 (98). С. 7–11. DOI: 10.15574/SP.2019.98.7.



48. Особливості психологічного статусу у дітей з патологією органів дихання / М. О.Гончар та ін. *Современная педиатрия*. 2016. № 3. С. 97–99. URL:[http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sped\\_2016\\_3\\_22](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sped_2016_3_22).

49. Пипа Л. В., Свістільнік Р. В., Невоя М. В. Емоційні розлади у дітей з захворюваннями органів дихання. *Proceedings of the XI International Scientific and Practical Conference «Actual problems of learning and teaching methods»*, Vienna (Austria), 06–09 Dec. 2022. Vienna, 2022. P. 280–281. DOI – 10.46299/ISG.2022.2.11.

50. Пипа Л. В., Свістільнік Р. В., Невоя М. В. Зв'язок рівню серотоніну і захворювань органів дихання. *Сучасні аспекти модернізації науки: стан, проблеми, тенденції розвитку* : XXXI Міжнар. наук.-практ. конф., м. Рим (Італія), 7 квітня 2023 р. С. 367–371. URL: <https://intersci.eu/>.

51. Пипа Л. В., Свістільнік Р. В., Невоя М. В. Зв'язок поліморфізму T102C (rs6313) гену рецептора серотоніну HTR2A з розвитком тривожних розладів у дітей з органічними і функціональними захворюваннями дихальної системи. *International scientific-practical conference «Topical issues of science, education and technology: theory and practice»*, Tampere (Finland), 16 Sept., 2023. P. 43–47.

52. Пипа Л. В., Свістільнік Р. В., Невоя М. В. Зв'язок розвитку депресивних розладів у дітей з соматоформною вегетативною дисфункцією дихальної системи з поліморфізмом T102C (rs6313) гену рецептора серотоніну. *Innovative scientific research: theory and practice*: X Міжнар. наук.-практ. конф., м. Стокгольм (Швеція), 21-24 листопада 2023 р. С. 250-251. DOI – 10.46299/ISG.2023.2.10.

53. Плохушко Р. В., Войтович Ж. О. Психоемоційні розлади у дітей, асоційовані з бронхіальною астмою. *Чоловіче здоров'я, гендерна та психосоматична медицина*. 2020. № 1/2 (10/11). С. 66–69. URL: <https://doi.org/10.37321/UJMH.2020.1-2-07>.

54. Показники захворюваності і поширеності та сучасні погляди на профілактику хвороб / В. В. Чорна та ін. *Вісник Вінницького національного*

медичного університету. 2020. Т. 24, № 1. С. 158–164. URL: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24\(1\)-31](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24(1)-31).

55. Порушення дихання: що ми знаємо? / Л. С. Відотто. *Bras. Pneumol.* 2019. Vol. 45 (1). 20170347. URL: <https://doi: 10.1590/1806-3713/e20170347>

56. Поширеність тривожних та депресивних розладів у військових лікарів / Г. З. Мороз та ін. *Укр. мед. часопис.* 2017. № 3. С. 143–145.

57. Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Позалікарняні пневмонії у дітей» : Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 02.08.2022 р. № 1380. URL: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/08/2022\\_1380\\_smd\\_pnevm\\_dity.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/08/2022_1380_smd_pnevm_dity.pdf)

58. Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей» : Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23.12.2021 р. № 2856. URL: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013\\_868\\_ukrmd\\_ba\\_dor.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013_868_ukrmd_ba_dor.pdf)

59. Профіль сенсibiliзації до алергенів кліщів домашнього пилу у дітей з алергією в Україні / Ю. В. Марушко та ін. *Сучасна педіатрія. Україна.* 2022. № 6 (126). С. 30–36. DOI: 10.15574/СП.2022.126.30.

60. Процюк Л. О., Станіславчук М. А., Шликова О. А. Вплив поліморфізму гена серотонінових рецепторів 5-HT<sub>2A</sub> T102C на вираженість больового синдрому і тривожно-депресивних розладів у хворих на ревматоїдний артрит. *Укр. ревматол. журн.* 2016. Т. 63, № 1. С. 61–64.

61. Розповсюдженість, клінічні особливості та прогнозування перебігу психосоматичної патології у дітей з порушеннями психофізичного розвитку / Г. В. Бекетова та ін. *Світ медицини та біології.* 2020. № 1 (71). С. 7–13. DOI: 10.26724/2079-8334-2020-1-71-7-13. URL: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000520850600001>.

62. Роль вегетативної дизрегуляції у формуванні бронхіальної астми у дітей / Л. Я. Литвинець та ін. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* 2019. Т. 115, № 2. С. 76–77.

63. Саїтоу Ф., Нагано М., Сузукі Х. Зміни розвитку серотонінергічної модуляції ГАМК-ергічної синаптичної передачі та складу постсинаптичного ГАМК-рецептора в ядрах мозочка. *The Cerebellum*. 2018. Vol. 17 (3). P. 346–358. DOI: 10.1007/s12311-018-0922-9.

64. Серотонінові нейрони медіани *raphe* сприяють поведінці, подібній до тривоги, через введення в дорсальний гіпокамп / А. Р. Абела та ін. *Нейрофармакологія*. 2020. Vol. 168. P. 107985. URL: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.107985>.

65. Синовєрська О. Б., Осадець Н. Б. Психоемоційний стан школярів в кінці навчального року. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019. Т. 13, № 3. С. 47. URL: <http://ijpog.org/downloads/36/5-55.pdf>.

66. Соматоформні розлади дихання у дітей та підлітків – пропозиції щодо практичного підходу до визначення та класифікації / К. Грубер та ін. *Pediatr. Pulmonol.* 2012. Т. 47, № 2. С. 199–205.

67. Стан здоров'я дитячого населення – майбутнє країни / Ю. Г. Антипків та ін. *Здоров'є ребенка*. 2018. Т. 13, № 2. С. 1–23.

68. Стратегічний звіт Глобальної ініціативи з астми (GINA) 2022: оновлення щодо лікування та профілактики астми / В. Плаза та ін. *Європейський респіраторний журнал*. 2022. Т. 61, № 4. С. 2100799. URL: <http://ir.library.nmu.com/bitstream/123456789/6816/1/%d0%9d%d0%be%d0%b2%d1%96%20%d0%bf%d0%be%d0%b3%d0%bb%d1%8f%d0%b4%d0%b8%20%d0%bd%d0%b0%20%d0%b4%d1%96%d0%b0%d0%b3%d0%bd%d0%be%d1%81%d1%82%d0%b8%d0%ba%d1%83%20%d1%82%d0%b0%20%d0%bb%d1%96%d0%ba%d1%83%d0%b2%d0%b0%d0%bd%d0%bd%d1%8f.pdf>

69. Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги кашель у дітей віком від шести років : Наказ Міністерства охорони здоров'я України України від 08.06.2015 р. № 327. URL: [https://zakononline.com.ua/documents/show/60247\\_\\_60247](https://zakononline.com.ua/documents/show/60247__60247).

70. Фармакологія вітаміну Д / І. С. Чекман та ін. *Современная педиатрия*. 2017. № 2 (82). С. 28–36.

71. Хайтович М. В. ГАМК-ергічна нейропротекція: клінічне застосування. *Ліки України*. 2016. № 1/2 (197/198). С. 33–38.

72. Хайтович М. В. Фармакологічна корекція стрес-індукованих вегетативних порушень та інсомнії у дітей. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2018. № 8 (102). С. 1–5.

73. Хаустова О. О. (2016). Психосоматичний підхід до порушень вегетативної нервової системи у загальній лікарській практиці. *НейроNews*. 2016. № 2 (1). С.34–39. URL: <https://neuronews.com.ua/ua/archive/2016/2-1/article-1656/psihosomatichniy-pidhid-do-porushen-vegetativnoyi-nervovoyi-sistemi-u-zagalniy-likarskiy-praktici#gsc.tab=0>

74. Шарікадзе О. В, Охотнікова О. М. Нейрогенні розлади дихання: гіпервентиляційний синдром у дітей. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2015. № 2: спецвип. С. 7–12.

75. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2017 рік / МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». Київ : Медінформ, 2018. URL: <https://library.gov.ua/shhorichna-dopovid-pro-stan-zdorov-ya-naselennya-sanitarno-epidemichnu-sytuatsiyu-ta-rezultaty-diyalnosti-systemy-ohorony-zdorov-ya-ukrayiny-2017-rik/>.

76. Юрценюк О. С. Поширеність та комплексне лікування невротичних, пов'язаних зі стресом та соматоформних розладів у студентів різних курсів та спеціальностей навчання. *Психіатрія, неврологія та медична психологія*. 2020. № 1. С. 49–54. DOI: 10.26565/2312-5675-2020-13-07.

77. Яковлева О. О., Дорошкевич І. О., Ніколова О. М. Структура рецептора вітаміну D та його геномні регуляторні функції. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2020. Т. 24, № 1. С. 185–192.

78. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) 2A receptor gene polymorphism is associated with schizophrenia / S. P. Sujitha et al. *Indian Journ. Med. Res.* 2014. Vol. 140, no. 6. P. 736–743.

79. A high-resolution *in vivo* atlas of the human brain's serotonin system / V.

Beliveau et al. *Journal of Neuroscience*. 2017. Vol. 37, no. 1. P. 120–128. URL: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2830-16.2016>.

80. Abaturov A., Nikulina A. The role of vitamin D in metabolically unhealthy obesity in children. *Child's Health*. 2023. Vol. 18, № 2. P. 94–100. DOI: 10.22141/2224-0551.18.2.2023.1568. URL: <https://childshealth.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1568>.

81. Affective and somatoform disorders in children in clinical settings of pulmonary department, their prevalence and impact on patient's life quality / M. V. Nevoia et al. *Modern pediatrics. Ukraine*. 2022. Vol. 4 (124). P. 34-41. DOI: 10.15574/SP.2022.124.34.

82. Agarwal V., Srivastava C., Sitholey P. Clinical practice guidelines for the management of somatoform disorders in children and adolescents. *Indian Journal Psychiatry*. 2019. Vol. 61. P. 241–246.

83. Alternative splicing in serotonergic system: Implications in neuropsychiatric disorders / E. Latorre, J. Emilio Mesonero, L. W. Harries. *Journal of Psychopharmacology*. 2019. Vol. 33 (11). P. 1352–1363.

84. Anxiety and depression in asthmatic children: impact on asthma control / T. Deraz et al. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2018. Vol. 111 (1). P. 62.

85. Anxiety and its significance in the structure of somatoform disorders in children and the role of serotonin and tryptophan in their nascence / L. V. Pypa et al. *World of Medicine and Biology*. 2020. № 1 (71). P. 94–99. DOI: 10.26724/2079-8334-2020-1-71-94-99.

86. Anxiety disorders in children suffering from functional and organic respiratory disorders / M. V. Nevoia et al. *Wiadomości Lekarskie*. 2022. Vol. 75, issue 7. P. 1622–1628. DOI: 10.36740/WLek202207102 .

87. Anxiety in youth with asthma: A meta-analysis / J. Dudeney et al. *Pediatr. Pulmonol.* 2017. Vol. 52, № 9. P. 1121–1129. URL: <https://doi.org/10.1002/ppul.23689>.

88. Aryan Z., Rezaei N., Camargo C. A. Vitamin D status, aeroallergen

sensitization, and allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Int. Rev. Immunol.* 2017. Vol. 36 (1). P. 41–53.

89. Association between the 5-HT1A receptor gene polymorphism (rs6295) and antidepressants: a meta-analysis / Zhao X. et al. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2012. Vol. 27 (6). P. 314–320. DOI: 10.1097/YIC.0b013e32835818bf .

90. Association of 5-HTR2A and 5-HTR2C serotonin receptor gene polymorphisms with depression risk in patients with coronary heart disease / V. E. Golimbet et al. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2014. Vol. 156, no. 5. P. 680–683. DOI: 10.1007/s10517-014-2424-1.

91. Associations between serum 25(OH)D concentrations and prevalent asthma among children living in communities with differing levels of urbanization: a cross-sectional study / S. L. Pollard et al. *Asthma Res. Pract.* 2017. Vol. 3. P. 5. DOI: 10.1186/s40733-017-0033-2 .

92. Asthma as a psychosomatic disorder: the causes, scale of the problem, and the association with alexithymia and disease control / A. Moes-Wójtowicz et al. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012. Vol. 80, no. 1. P. 13–19.

93. Bernaras E., Jaureguizar J., Garaigordobil M. Child and adolescent depression: a review of theories, evaluation instruments, prevention programs, and treatments. *Front Psychol.* 2019. Vol. 10. P. 543. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.00543.

94. Blood biomarkers differentiating viral versus bacterial pneumonia aetiology: a literature review / J. Thomas et al. *Ital. Journ. Pediatr.* 2020. Vol. 46, no. 1. P. 4. DOI: 10.1186/s13052-020-0770-3 .

95. Bugadze L., Manjavidze N., Jorjoliani L. Asthma control status and lung function in relation to vitamin d level in children with bronchial asthma. *Georgian medical news.* 2018. Vol. 283. P. 115–118. PMID: 30516505.

96. Bussotti M., Sommaruga M. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension: impact and management challenges. *Vasc. Health Risk Manag.* 2018. Vol. 14. P. 349–360. URL: <https://doi.org/10.2147/VHRM.S147173>

97. Carhart-Harris R. L., Nutt D. J. Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *Journal of Psychopharmacology.* 2017. Vol. 31, no. 9. P. 1091–1120.

98. Characterization of three glutamate decarboxylases from *Bacillus* spp. for efficient  $\gamma$ -aminobutyric acid production / Lei Sun et al. *Microb. Cell Fact.* 2021. Vol. 20. Article number: 153.
99. Common HTR2A variants and 5-HTTLPR are not associated with human in vivo serotonin 2A receptor levels / M. Spies et al. *Human Brain Mapping.* 2020. Vol. 41. P. 4518–4528. URL: <https://doi.org/10.1002/hbm.25138> .
100. Connett G. J., Thomas M. Dysfunctional breathing in children and adults with asthma. *Front. Pediatr.* 2018. Vol. 6. P. 406. DOI: 10.3389/fped.2018.00406.
101. Correlation between serum vitamin D status and immunological changes in children affected by gastrointestinal food allergy / H. Guo et al. *Allergologia et immunopathologia.* 2018. Vol. 46, no. 1. P. 39–44. URL: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2017.03.005>. PMID:28757197.
102. Correlation between the vitamin D levels and asthma attacks in children: Evaluation of the effects of combination therapy of atomization inhalation of budesonide, albuterol and vitamin D supplementation on asthmatic patients / Q. Kang et al. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2018. Vol. 15, issue 1. P. 727–732. URL: <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5436>.
103. Cummings K. J., Hodges M. R. The serotonergic system and the control of breathing during development. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2019. Vol. 270. P. 103255. DOI: 10.1016/j.resp.2019.103255.
104. Cuomo A., Fagiolini A. Vitamin D and psychiatric illnesses. *Vitamin D UpDates* : open-access online Journal. 2019. Issue 1. P. 3–10. URL: <https://doi.org/10.30455/2611-2876-2019-01e>.
105. Depression and serum 25-hydroxy vitamin D in older adults living at northern latitudes – AGES-Reykjavik study / C. M. Imai et al. *Journal of Nutritional Science.* 2015. Vol. 4. P. e37. URL: <https://doi.org/10.1017/jns.2015.27>
106. Depression in the structure of somatoform disorders in children, its significance, the role of serotonin and tryptophane in the emergence of these disorders / L. Pypa et al. *Georgian medical news.* 2020. № 6 (303). P. 142–148.
107. Discrepancy between the recommended and functional cut offs of vitamin

D among under-five children: experiences from a pilot study / Suchitra Surve et al. *Indian. Journ. Endocrinol. Metab.* 2018. Vol. 22 (4). P. 473–478. DOI: 10.4103/ijem.IJEM\_574\_17. PMID: 30148092.

108. Dogru M. Is vitamin D level associated with the natural course of atopic dermatitis? *Allergologia et immunopathologia.* 2018. Vol. 46 (6). P. 546–551.

109. Dysfunction of serotonergic and noradrenergic systems and somatic symptoms in psychiatric disorders / Y. Liu et al. *Front. Psychiatry.* 2019. Vol. 10. P. 286. DOI: 10.3389/fpsyt.2019.00286.

110. Dysfunctional breathing: a review of the literature and proposal for classification / R. Boulding et al. *Eur. Respir. Rev.* 2016. Vol. 25. P. 287–294. DOI: 10.1183/16000617.0088-2015.

111. Dysfunctional breathing: what do we know? / L. S. Vidotto et al. *Bras. Pneumol.* 2019. Vol. 45, no. 1. P. 20170347. URL: <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20170347>.

112. Effect of vitamin D deficiency on depressive symptoms in child and adolescent psychiatric patients: results of a randomized controlled trial / L. Libuda et al. *European Journal of Nutrition.* 2020. Vol. 59, no. 8. P. 3415–3424. DOI: 10.1007/s00394-020-02176-6

113. Effects of 5-Hydroxytryptamine class 2 receptor antagonists on bronchoconstriction and pulmonary remodeling processes / A. Löfdahl et al. *The American Journal of Pathology.* 2018. Vol. 188, no. 5. P. 1113–1119. DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.01.006.

114. Emotion moderates the association between *HTR2A* (rs6313) genotype and antisaccade latency / M. Mills et al. *Experimental Brain Research.* 2016. Vol. 234. P. 2653–2665. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00221-016-4669-6#citeas>

115. Epigenetic alterations of the BDNF gene in combat-related post-traumatic stress disorder / T. Y. Kim et al. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2017. Vol. 135, no. 2. P. 170–179. DOI: 10.1111/acps.12675.

116. From molecules to networks an introduction to cellular and molecular



neuroscience / John H. Byrne, Ruth Heidelberger, M. Neal. 3<sup>rd</sup> ed. Elsevier, 2014. URL: <https://doi.org/10.1016/C2011-0-07251-4>.

117. From serotonin to neuroplasticity: evolvement of theories for major depressive disorder / B. Liu et al. *Front. Cell Neurosci.* 2017. Vol. 11. P. 305. DOI: 10.3389/fncel.2017.0030530.

118. GABAergic transmission and modulation of anxiety: A review on molecular aspects / F. I. F. Gomes et al. *Brazilian Journal of Biological Sciences.* 2019. Vol. 6, no. 12. P. 9–16. URL: <https://doi.org/10.21472/bjbs.061202>.

119. Gelfand A. A. Pediatric and adolescent headache. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2018. No. 24 (4, Headache). P. 1108–1136. DOI:10.1212/CON.0000000000000638 .

120. Genetic association analysis of 300 genes identifies a risk haplotype in SLC18A2 for post-traumatic stress disorder in two independent samples / N. Solovieff et al. *Neuropsychopharmacology.* 2014. Vol. 39, no. 8. P. 1872–1879.

121. Ghaly S., Lawrance I. The role of vitamin D in gastrointestinal inflammation. *Expert Review Gastroenterology & Hepatology.* 2014. Vol. 8, issue 8. P. 909-923. URL: <https://doi.org/10.1586/17474124.2014.925796>.

122. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 / Global Health Metrics. *Lancet.* 2020. Vol. 396 (10258). P. 1204–1222.

123. Global Strategy for Asthma Management and Prevention : 2022 Gina main report. *Global Initiative for Asthma.* 2022. URL: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.

124. Haziroglu Okmen Z., Celiksoy M. H., Topal E. The effect of serum vitamin D level on allergic rhinitis symptoms in children. *Pediatric allergy, immunology and pulmonology.* 2021. Vol. 34, no. 4. P. 132–140.

125. Health-Preserving technologies in the prevention of the development of functional disorders of the cardiovascular system in pupils / G. Beketova et al. *Кардиология в Беларуси.* 2022. Т. 14, № 1. С. 17–27. URL: <https://doi.org/10.34883/PI.2022.14.1.002>.

126. Hendaus M. A., Jomha F. A., Ehlayel M. Allergic diseases among children: nutritional prevention and intervention. *Ther. Clin. Risk. Manag.* 2016. Vol. 7, no. 12. P. 361–372.

127. In utero exposure to 25-hydroxyvitamin D and risk of childhood asthma, wheeze, and respiratory tract infections: A meta-analysis of birth cohort studies / H. Feng et al. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2017. Vol. 139, no. 5. P. 1508–1517. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.065>. PMID:27639938.

128. *Insomnia: epidemiology and risk factors* / K. L. Lichstein et al. *Principles and practice of sleep medicine* / eds.: M. N. Kryger, T. Roth, W. C. Dement. 6th ed. Philadelphia : Eslevier, 2016. P. 761–768.

129. Kurlansik S. L., Maffei M. S. Somatic symptom disorder. *American Family Physician.* 2016. Vol. 93, no. 1. P. 49–54A. URL: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2016/0101/p49.html>

130. Low serum levels of vitamin D are associated with anxiety in children and adolescents with dialysis / B. Han et al. *Scientific reports.* 2018. Vol. 8, no. 1. P. 5956. DOI: 10.1038/s41598-018-24451-7

131. Low vitamin D levels are associated with symptoms of depression in young adults / L. J. Black et al. *Australian & New Zealand Journal Psychiatry.* 2014. Vol. 48, issue 5. P. 464–471. URL: <https://doi.org/10.1177/0004867413512383>

132. Luo Yu., Balle T. GABAA receptors as targets for anaesthetics and analgesics and promising candidates to help treat coronavirus infections : A mini-review. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2022. Vol. 131. P. 443–451. DOI: 10.1111/bcpt.13798.

133. Lysytsia Yu. N., Rymsha S. V. Anxiety and depressive disorders in children of early adolescence. *Biomedical and Biosocial Anthropology.* 2019. Vol. 36. P. 41–46. URL: <https://doi.org/10.31393/bba36-2019-07> .

134. Marwah A., Kumar Swami M., Kumar M. Childhood somatoform disorders and its associated stressors. *Pediatric Oncall Journal.* 2016. Vol. 13, no. 3. P. 62–65. URL: <https://doi.org/10.7199/ped.oncall.2016.42>.

135. Mechanisms of formation of airway hyperreactivity in view of phenotypical heterogeneity and clinical deviation of bronchial asthma in adolescents (literature review) / O. K. Koloskova et al. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2021. No. 5 (117) – P. 47–54. DOI:10.15574/SP.2021.117.47 .

136. Meta-analysis of central and peripheral  $\gamma$ -aminobutyric acid levels in patients with unipolar and bipolar depression / B. Romeo et al. *Journ. Psychiatry Neurosci*. 2018. Vol. 43, no. 1. P. 58–66. DOI: 10.1503/jpn.160228 .

137. Molecular basis underlying the therapeutic potential of vitamin D for the treatment of depression and anxiety / B. R. Kouba et al. *Int. Journ. Mol. Sci*. 2022. Vol. 23. P. 7077. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms2313707>.

138. Molecular biology of the cell / Alberts B. et al. 6th ed. Garland : Science Taylor and Francis Group, 2015. P. 1464.

139. Mullen S. Major depressive disorder in children and adolescents. *Ment. Health Clin*. 2018. Vol. 8, no. 6. P. 275–283.

140. Nummenmaa L., Seppälä K., Putkinen V. Molecular imaging of the human emotion circuit. *Social and Affective Neuroscience of Everyday Human Interaction* / eds.: P. S. Boggio et al. Cham : Springer, 2023. P. 3–21. URL: [https://doi.org/10.1007/978-3-031-08651-9\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-031-08651-9_1).

141. Nuss Ph. Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. *Neuropsychiatr. Dis. Treat*. 2015. Vol. 11. P. 165–175.

142. Optimal vitamin D spurs serotonin: 1,25-dihydroxyvitamin D represses serotonin reuptake transport (SERT) and degradation (MAO-A) gene expression in cultured rat serotonergic neuronal cell lines / M. S. Sabir et al. *Genes & Nutrition*. 2018. Vol. 13. P. 19. DOI: 10.1186/s12263-018-0605-7

143. Paediatric Clinical Practice Guideline. Community Acquired Pneumonia (CAP) / M. Lazner et al. *The Alex Emergency Department*. 2022. Version 3. URL: <https://www.bsuh.nhs.uk/library/wp-content/uploads/sites/8/2022/06/Paediatric-Guidelines-community-acquired-pneumonia-2022.pdf>.

144. Pain experience in Fibromyalgia Syndrome: The role of alexithymia and psychological distress / M. Di Tella et al. *Journal of affective disorders*. 2017. Vol.

208. P. 87–93. DOI:10.1016/j.jad.2016.08.080.

145. Patrick R. P., Ames B. N. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *FASEB Journ.* 2014. Vol. 28, issue 6. P. 2398–2413. URL: <https://doi.org/10.1096/fj.13-246546> .

146. Pediatric quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire (PQ-LES-Q): reliability and validity / J. Endicott et al. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.* 2006. Vol. 45, issue 4. P. 401–407. DOI:10.1097/01.chi.0000198590.38325.81.

147. Pfeffer P. E, Hawrylowicz C. M. Vitamin D in asthma: mechanisms of action and considerations for clinical trials. *Chest.* 2018. Vol. 153, no. 5. P. 1229–1239.

148. Pharmacologic analysis of non-synonymous coding h5-HT2A SNPs reveals alterations in atypical antipsychotic and agonist efficacies / M. A. Davies et al. *The Pharmacogenomics Journal.* 2006. Vol. 6. P. 42–51. DOI: 10.1038/sj.tpj.6500342.

149. Possible role of vitamin D in Covid-19 infection in pediatric population / F. M. Panfili et al. *Journ. Endocrinol. Invest.* 2020. DOI: 10.1007/s40618-020-01327-0.

150. Prevalence of depressive symptoms among schoolchildren in Cyprus: a cross-sectional descriptive correlational study / Sokratis Sokratous et al. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* (2017) 11:7 DOI 10.1186/s13034-017-0145-8.

151. Profiling depression in childhood and adolescence: the role of conduct problems / L. Riglin et al. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines.* 2016. Vol. 57, no 4. P. 481–490. DOI: [org/10.1111/jcpp.12465](https://doi.org/10.1111/jcpp.12465).

152. Prognostic influence of toll-like receptor 4 gene polymorphism in to community-acquired pneumonia course among young patients with cytomegalovirus persistence / L. V. Moroz et al. *Lung India.* 2019. Vol. 36 (4). P. 319–323. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia\_355\_18.

153. Prognostic value of vitamin D in patients with pneumonia: A systematic review and meta-analysis / Y. M. Wang et al. *Tropical Journal of Pharmaceutical*

*Research*. 2017. Vol. 16, no. 9. P. 2267–2273. DOI: 10.4314/tjpr.v16i9.31 .

154. Psycho-demographic profile in severe asthma and effect of emotional mood disorders and hyperventilation syndrome on quality of life / L. Dafaue et al. *BMC Psychol*. 2021. Vol. 9, issue 1. P. 3. DOI: 10.1186/s40359-020-00498-y.

155. Psychological characteristics of children and adolescents who have undergone COVID-19: possibilities of correction\* / G. Beketova et al. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2022. Vol. 10, no 1. P. 145-160. URL: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/covidwho-1786612>.

156. Psychometric Properties of the Malay-Language Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Scale: A Confirmatory Study on Malaysian Children / M.F. Ibrahim et al. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 622. <https://doi.org/10.3390/ijerph18020622> .

157. Psychosomatic syndromes in fibromyalgia / A. Ghiggia1 et al. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2017. S. 106–111.

158. Pypa L. V., Svistilnik R. V., Nevoia M. V. Vitamin D level in children with organic and somatoform respiratory disorder. *Scientific advances and innovative approaches* : Proceedings of the IV International scientific and practical conference, Tokyo (Japan), 27–28 Apr. 2023. P. 68–69. URL: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7885976>.

159. Quality of life in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: The Pediatric Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (PQ-LES-Q) / A.Brian et al. *Bulletin of the Menninger Clinic* · June 2019 DOI: 10.1521/bumc\_2019\_83\_03.

160. Quality of life of pediatric patients operated for pilonidal sinus disease / Ciro Esposito et al. *European Journal of Pediatrics* (2023) 182:25–30 <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04678-3>.

161. Relations between vitamin D3, total an specific IgE for house dust mites in atopic dermatitis patients / Ibrahim H. M. et al. *Scientific reports*. 2020. Vol. 10, no. 1. P. 21000.

162. Relationship between Pain, Somatisation, and Emotional Awareness in Primary School Children / M. Rossi et al. *Pain Research and Treatment*. 2018. Vol. 2018. Article ID 4316234. URL: <https://doi.org/10.1155/2018/4316234>.

163. Report of the APA task force on advertising and children. *American Psychological Association*. 2014. <https://www.apa.org/pi/families/resources/advertising-children.pdf>.

164. Revised WHO classification and treatment of childhood pneumonia at health facilities – Evidence Summaries. 2014 URL: [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/137319/9789241507813\\_eng.pdf?sequence=1](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/137319/9789241507813_eng.pdf?sequence=1)

165. Role of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in common migraine / S. Kaur et al. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2019. Vol. 55. P. 47.

166. Rymsha S. V., Lukyanovych I. L., Rymsha O. V. Pathogenetic justification of differential therapy in mental disorders with somatic symptoms (PSS-BY DSM-5). *World of medicine and biology*. 2020. No. 1 (71). P. 109–115. DOI: 10.26724/2079-8334-2020-1-71-109-115

167. Saragondlu Lakshminarasappa D., Chandrasekaran V., Kandasamy P. Co-morbid anxiety and depression in childhood asthma and its effect on symptom control: A cross sectional study. *Pediatr. Pulmonol*. 2021. Vol. 56, no 2. P. 378–383. URL: <https://doi.org/10.1002/ppul.25180>

168. Screening investigation of distribution of mood disorders in adolescence and peculiarities of their currency / L. V. Pypa et al. *Wiadomosci lekarskie*. 2019. Vol. 72, no. 9, cz. 2. P. 1795–1802. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31622269/>.

169. Serotonergic perturbations in dystonia disorders-a systematic review / M. Smit et al. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2016. Vol. 65. P. 264–75. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.015 .

170. Serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptor activation prevents allergic asthma in a mouse model / Jr. F. Nau et al. *American Journal Physiology. Lung Cellular Molecular*

*Physiology*. 2015. Vol. 308, issue 2. P. L191–L198. URL: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00138.2013>.

171. Serotonin Receptors – from molecular biology to clinical applications / Pytliak M. et al. *Physiol. Res*. 2011. Vol. 60, no. 1. P. 15–25. DOI: 10.33549/physiolres.931903.

172. Serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) L allele interacts with stress to increase anxiety symptoms in Chinese adolescents: a multiwave longitudinal study / Q. Ming et al. *BMC Psychiatry*. 2015. Vol. 15. P. 248. DOI: 10.1186/s12888-015-0639-y.

173. Serotonin transporter polymorphism (5HTTLPR), severe childhood abuse and depressive symptom trajectories in adulthood / T. B. Nguyen et al. *BJPsych Open*. 2015. Vol. 1, no. 1. P. 104–109. URL: <https://doi.org/10.1192/bjpo.bp.115.000380>.

174. Serum vitamin D status in children of bronchial asthma / A. M. Khan et al. *Rawal. Med. Journ*. 2020. Vol. 45. P. 607–610.

175. Siu A. L. Screening for depression in children and adolescents: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Pediatrics*. 2016. Vol. 137, no. 3. P. e20154467. DOI: 10.1542/peds.2015-4467.

176. Sleep duration, brain structure, and psychiatric and cognitive problems in children / W. Cheng, W. et al. *Molecular psychiatry*. 2021; 26(8):3992-4003. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0663-2>.

177. Somatic symptom disorder: a scoping review on the empirical evidence of a new diagnosis / B. Löwe et al. *Psychological Medicine*. 2022. Vol. 52, no. 4. P. 632–648. DOI: 10.1017/S0033291721004177.

178. Study of depression and anxiety in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease / K. Galic et al. *Psychiatria Danubina*. 2019. Vol. 31, no. 1. P. 112–117.

179. S. Vanega Romero, R. Castillo Ayuso, G. Yon Valencia. Risk Factors for Depression and Early Maladaptive Schemas in Adolescents”. *International Journal of Development Research*, 2019. Vol. 09, Issue, 01. P. 25476-25480.

URL:<http://www.journalijdr.com>

180. Tavel M. E. Hyperventilation syndrome: a diagnosis usually unrecognized. *Journ. Intern. Med. Prim. Healthcare*. 2017. Vol. 1. P. 6. DOI: 10.24966/IMPH-2493/100006.

181. The association of depression and anxiety with pain: a study from NESDA / E.W. de Heer et al. *PLoS One*. 2014. Vol. 9. P. e106907.

182. The asthma-anxiety connection / Del Giacco S. R. et al. *Respiratory Medicine*. 2016. Vol. 120. P. 44–53.

183. The impact of dysfunctional breathing on the assessment of asthma control / S. Veidal et al. *Respiratory Medicine*. 2017. Vol. 123. P. 42–47. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.12.008

184. The role of GABA neurotransmitter in the human central nervous system, physiology, and pathophysiology / L. D. Ochoa-de la Paz et al. *Rev. Mex. Neuroci*. 2021. Vol. 22, no. 2. P. 67–76.

185. The roles of serotonin in neuropsychiatric disorders / M. Pourhamzeh et al. *Cell. Mol. Neurobiol*. 2022. Vol. 42. P. 1671–1692. URL: <https://doi.org/10.1007/s10571-021-01064-9>.

186. The serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and irritable bowel syndrome: a meta-analysis of 25 studies / Z. F. Zhang et al. *BMC Gastroenterol*. 2014. Vol. 14. P. 23. DOI: 10.1186/1471-230X-14-23.

187. Vallance A. K., Fernandez V. Anxiety disorders in children and adolescents: aetiology, diagnosis and treatment. *BJ Psych. Advances*. 2016. Vol. 22. P. 335–344.

188. Vitamin D and airway infections: a European perspective / A. Zittermann et al. *Eur. Journ. Med. Res*. 2016. Vol. 21, no. 14. DOI: 10.1186/s40001-016-0208-y

189. Vitamin D deficiency and its impact on asthma severity in asthmatic children / N. Esfandiar et al. *Ital. Journ. Pediatr*. 2016. Vol. 42. P. 108.

190. Vitamin D for the management of asthma / A. Williamson et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023. Version published: 06 Feb. 2023.



URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011511.pub3>

191. Vitamin D in asthma childhood asthma and vitamin D-case control study in an academic tertiary care hospital / V. Anand et al. *Journ. Pediatr. Res.* 2021. Vol. 8, no. 2. P. 188–194.

192. Vitamin D in inflammatory bowel diseases. Mechanisms of action and therapeutic implications / F. Vernia et al. *Nutrients.* 2022. Vol. 14, issue 2. P. 269. DOI: 10.3390/nu14020269.

193. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. David A Jolliffe et al. *Lancet Respir Med* 2017; 5: P. 881–90. URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30306-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30306-5).

194. Vitamin D supplementation in childhood asthma: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / J. Kumar et al. *ERJ Open Res.* 2022. Vol. 8, no. 1, 00662- 2021. DOI:10.1183/23120541.00662-2021

195. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials medRxiv / D. Jolliffe et al. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2021. Vol. 9, no. 5. P. 249–251. URL: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00051-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00051-6).

196. Vitamin D: association with eosinophil counts and IgE levels in children with asthma / C. Amorim et al. *Jornal brasileiro de pneumologia: publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.* cai2020. Vol. 47 (1). P. e20200279. URL: <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200279>.

197. Vitamin D's effect on immune function / P. J. Martens et al. *Nutrients.* 2020. Vol. 12. P. 1248.

198. White K. C., McDonald A. K., Compton D. M. 5-HTR2A polymorphisms rs6311 and rs6313 and major depressive disorder: a meta analysis. *Journal of Behavioral and Brain Science.* 2022. Vol. 12. P. 499–513. DOI: 10.4236/jbbs.2022.1210029.

199. Wöbke T. K., Sorg B. L., Steinhilber D. Vitamin D in inflammatory diseases. *Front Physiol.* 2014. Vol. 5. P. 244. URL:

<https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00244>.

200. World health statistics 2022: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization, 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

201. Zhang D.-L., Liu X.-M., Zhao J.-Q. Current views of depressive disorders in children – a review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2017. Vol. 21, no. 4. P. 54–57. URL: <https://www.europeanreview.org/article/13570>.

## Список публікацій здобувача ступеня доктора філософії

**Список наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Невоя М. В., Пипа Л. В., Свістільник Р. В. Дисфункціональні розлади дихання у дітей. Сучасний стан проблеми та значення в клінічній практиці. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2019. Т. 23, № 3. С. 535–544. URL: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2019-23\(3\)-33](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2019-23(3)-33) (**Фахове видання України**).

2. Anxiety disorders in children suffering from functional and organic respiratory disorders / M. V. Nevoia et al. *Wiadomości Lekarskie*. 2022. Vol. 75, issue 7. P. 1622–1628. DOI: 10.36740/WLek202207102 (**Фахове видання Польщі. Видання включено до бази даних SCOPUS**).

3. Affective and somatoform disorders in children in clinical settings of pulmonary department, their prevalence and impact on patient's life quality / M. V. Nevoia et al. *Modern pediatrics. Ukraine*. 2022. Vol. 4 (124). P. 34-41. DOI: 10.15574/SP.2022.124.34 (**Фахове видання України. Видання включено до бази даних SCOPUS**).

4. Невоя М. В. Психоемоційні розлади у дітей з пульмонологічною патологією та роль нейротрансмітерів і вітаміну D у їх виникненні. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2023. Т. 27, № 2. С. 226–235. URL: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27\(2\)-08](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-08) (**Фахове видання України**).

5. Невоя М. В., Пипа Л. В., Свістільник Р. В., Зимак-Закутня Н. О. Асоціація поліморфізму T102C (rs6313) гену рецептора серотоніну HTR2A з розвитком тривожних, депресивних розладів у дітей з органічними та функціональними респіраторними патологіями. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2023. № 6 (134). С. 56-67. URL: <https://doi.org/10.15574/SP.2023.134.56> (**Фахове видання України**).

**Список наукових праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

6. Пипа Л. В., Свістільнік Р. В., Лисиця Ю. М., Одарчук І. В., Руда В. І., Невоя М. В. Оптимізація патогенетичної терапії дітей з органічними та функціональними розладами дихальної системи. Реєстр No 77/9/23. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 9) Київ, 2023. С.114-115.

7. Пипа Л. В., Свістільнік Р. В., Лисиця Ю. М., Одарчук І. В., Філик А. В., Невоя М. В. Діагностика емоційних порушень у дітей з органічними захворюваннями та соматоформними розладами дихальної системи». Реєстр No 78/9/23. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 9) Київ, 2023. С. 115-116.

**Список наукових праць, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

8. Пипа Л. В., Свістільнік Р. В., Невоя М. В. Емоційні розлади у дітей з захворюваннями органів дихання. *Proceedings of the XI International Scientific and Practical Conference «Actual problems of learning and teaching methods»*, Vienna (Austria), 06–09 Dec. 2022. Vienna, 2022. P. 280–281. DOI – 10.46299/ISG.2022.2.11 (*тезу*).

9. Невоя М. В. Тривожні розлади у дітей з соматоформними вегетативними дисфункціями дихальної системи та органічними захворюваннями легень. *Proceedings of the XIII International Scientific and Practical Conference «A substantive representation of the system of scientific knowledge»*. Riga (Latvia), 27–28 March 2023. Riga, 2023. P. 32–34. URL: <https://intersci.eu/> (*тезу*).

10. Пипа Л. В., Свістільнік Р. В., Невоя М. В. Зв'язок рівню серотоніну

і захворювань органів дихання. *Сучасні аспекти модернізації науки: стан, проблеми, тенденції розвитку* : XXXI Міжнар. наук.-практ. конф., м. Рим (Італія), 7 квітня 2023 р. С. 367–371 (*тезу*).

11. Pyra L. V., Svistilnik R. V., Nevoia M. V. Vitamin D level in children with organic and somatoform respiratory disorder. *Scientific advances and innovative approaches* : Proceedings of the IV International scientific and practical conference, Tokyo (Japan), 27–28 Apr. 2023. P. 68–69. URL: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7885976> (*тезу*).

12. Пипа Л. В., Свістільнік Р. В., Невоя М. В. Зв'язок поліморфізму T102C (rs6313) гену рецептора серотоніну HTR2A з розвитком тривожних розладів у дітей з органічними і функціональними захворюваннями дихальної системи. *International scientific-practical conference «Topical issues of science, education and technology: theory and practice»*, Tampere (Finland), 16 Sept., 2023. P. 43–47 (*тезу*).

13. Пипа Л. В., Свістільнік Р. В., Невоя М. В. Зв'язок розвитку депресивних розладів у дітей з соматоформною вегетативною дисфункцією дихальної системи з поліморфізмом T102C (rs6313) гену рецептора серотоніну. *Innovative scientific research: theory and practice*: X Міжнар. наук.-практ. конф., м. Стокгольм (Швеція), 21-24 листопада 2023 р. С. 250-251. DOI – 10.46299/ISG.2023.2.10 (*тезу*).

14. Невоя М. В. Вплив вітаміну Д на перебіг органічних захворювань легень у дітей шкільного віку. XXIII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання) (15-17 вересня 2021 року, м.Київ) (*стендова доповідь*).

15. Невоя М. В. Про рівні вітаміну D у вибірковій когорті дітей шкільного віку з позагоспітальною пневмонією. X з'їзд інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці» (6-7 жовтня 2021 року, м. Суми) (*стендова доповідь*).

16. Невоя М. В., Пипа Л. В., Свістільнік Р. В., Лисиця Ю. М., Руда В. І. Депресивні і соматоформні розлади у дітей шкільного віку в умовах

пульмонологічного відділення. XXIV Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання) (вересень 2022 року, Київ) *(стендова доповідь)*.

17. Невоя М. В., Пипа Л. В., Свістільнік Р. В. Емоційні розлади у дітей з хворобами дихальної системи. Науково-практична конференція «Інфекційні та паразитарні хвороби: особливості діагностики та лікування» (6-7.10.2022 року, м. Київ) *(стендова доповідь)*.

18. Невоя М. В. Хвороби дихальної системи у дітей та їх зв'язок з емоційними розладами», Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці інфекцій, які передаються кліщами» (11-12 жовтня 2022 року, м. Тернопіль) *(стендова доповідь)*.

19. Лисиця Ю. М., Невоя М. В., Пипа Л. В. Генетичні особливості реагування на стрес у підлітків Подільського регіону. Наукова конференція співробітників ВНМУ «Наука в період війни» (19 травня, Вінниця 2023 року) *(усна доповідь)*.

20. Пипа Л. В., Свістільнік Р. В., Невоя М. В. Зв'язок поліморфізму T102C (rs6313) гена рецептора серотоніну HTR2A з розвитком депресивних розладів у дітей з соматоформною вегетативною дисфункцією дихальної системи». VI науково-практична конференція з міжнародною участю «Психосоматична медицина: наука та практика» 02-03 листопада 2023 року, м. Київ) *(стендова доповідь)*.

#### **Апробація результатів дисертації:**

- XXIII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання), 15-17 вересня 2021 року м.Київ;
- X з'їзд інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці», 6-7 жовтня 2021 року, м. Суми;
- XXIV Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні

питання педіатрії» (Сідельниковські читання), вересень 2022 року;

- науково-практична конференція «Інфекційні та паразитарні хвороби: особливості діагностики та лікування», 6-7.10.2022 року, м. Київ;
- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці інфекцій, які передаються кліщами», 11-12 жовтня 2022 року м. Тернопіль;
- наукова конференція співробітників ВНМУ «Наука в період війни», Вінниця, 19 травня 2023 року;
- VI науково-практична конференція з міжнародною участю «Психосоматична медицина: наука та практика», 02-03 листопада 2023 року, м. Київ.

## ДОДАТОК Б

## КНП “Хмельницька обласна дитяча лікарня” ХОР

Відділення пульмонологічне

## Лист клініко-психологічних досліджень №

1. П.І.П., вік \_\_\_\_\_
2. Дата народження \_\_\_\_\_
3. Місце проживання \_\_\_\_\_
4. Дата госпіталізації \_\_\_\_\_ виписки \_\_\_\_\_
5. Клінічний діагноз:
  - Основний - \_\_\_\_\_
  - Ускладнення - \_\_\_\_\_
  - Супутній - \_\_\_\_\_

## РЕЗУЛЬТАТИ ЛАБОРАТОРНИХ ОБСТЕЖЕНЬ

## Загальний аналіз крові

Дата	Нв (г/л)	Ер*10 <sup>12</sup> /л	КП	Лейк.*10 <sup>9</sup>	п%	с%	е%	л%	м%	ШОЕ мм/год	Тромб. *10 <sup>9</sup>

## Біохімічне дослідження крові

*Протеїнограма*

Загальний білок	Альбуміни	Глобуліни	А/Г – коефіцієнт

*Азотний обмін*

Сечовина \_\_\_ ммоль/л , Креатинін \_\_\_ ммоль/л

*Пігментний обмін*

Білірубін загальний	Білірубін прямий	Білірубін непрямий



*Ферменти*

АлАт	АсАт	Лужна фосфатаза	Холестерин
		-	-

*Електроліти*

Кальцій \_\_\_\_\_ ммоль/л, Магній \_\_\_\_\_ ммоль/л

СРП \_\_\_\_\_

Ig E загальний \_\_\_\_\_

25- гідроксिवітамін Д<sub>3</sub> \_\_\_\_\_ нг/мл

ГАМК \_\_\_\_\_ мкмоль/мл

Серотонін \_\_\_\_\_ мкмоль/мл

HTR2A(ген рецептору серотоніну) – \_\_\_\_\_

**Загальний аналіз сечі**

Дата	колір	пит.вага	проз.	реакція	білок	Цукор	Епітелій	лейк.	еритр.	Солі

**РЕЗУЛЬТАТИ ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Ro ОГК \_\_\_\_\_

ЕКГ \_\_\_\_\_

УЗД ОЧП \_\_\_\_\_

**ШКАЛИ**

Опитувальник Ковач \_\_\_\_\_

Наймігенський опитувальник \_\_\_\_\_

Шкала тривожності (Спілбергера - Ханіна)

- Ситуативна \_\_\_\_\_

- Особистісна \_\_\_\_\_

PQ-LES-Q \_\_\_\_\_

Підпис дослідника \_\_\_\_\_

## ДОДАТОК В-1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** "Спосіб діагностики емоційних порушень у дітей шкільного віку з органічними і соматоформними розладами дихальної системи".
2. **Ким запропоновано (адреса виконавця):** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра педіатрії, акушерства і гінекології факультету післядипломної освіти, 2108 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
3. **Автори:** д.мед.н., професор Пипа Л.В., к.мед.н. Свістільнік Р.В., аспірант Невоя М.В.
4. **Джерело інформації:** Невоя М.В., Пипа Л.В., Свістільнік Р.В., Лисиця Ю.М., Руда В.І. Депресивні і соматоформні порушення у дітей в умовах пульмонологічного відділення, їх поширеність і вплив на якість життя пацієнтів.// СУЧАСНА ПЕДІАТРИЯ. Україна. Науково-практичний педіатричний журнал. 2022-№4 (124) – ст. 34-42 (SCOPUS).
5. **Де впроваджено (найменування лікувально-профілактичного закладу):** кафедра пропедевтики дитячих захворювань та догляду за хворими дітьми ВНМУ ім. М.І. Пирогова з «03» січня 2022 р.
6. **Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено у навчальний процес кафедри пропедевтики дитячих захворювань та догляду за хворими дітьми ВНМУ ім. М.І. Пирогова.
7. **Ефективність впровадження:** покращення підготовки фахівців що до актуальних питань пульмонологічних захворювань у дітей, асоційованих з психосоматичними (соматоформними) розладами, та вміння їх розпізнати при застосуванні запропонованою комбінацією шкал.
8. **Затверджено на засіданні кафедри** « 27» січня 2023 року (протокол № 8 ).
9. **Зауваження та пропозиції:** - зауважень і пропозицій немає.

**Відповідальний за впровадження:**

Зав. кафедри пропедевтики дитячих захворювань  
та догляду за хворими дітьми  
ВНМУ ім. М.І. Пирогова

д.мед.н. Олександр Кулешов

## ДОДАТОК В-2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи  
Вінницького національного медичного  
університету ім. М.І. Пирогова  
д.мед.н., професор Власенко О.В.  
«*[підпис]*» 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** "Спосіб діагностики емоційних порушень у дітей шкільного віку з органічними і соматоформними розладами дихальної системи".

2. **Ким запропоновано (адреса виконавця):** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра педіатрії, акушерства і гінекології факультету післядипломної освіти, 2108 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

3. **Автори:** д.мед.н., професор Пипа Л.В., к.мед.н. Свістільнік Р.В., аспірант Невоя М.В.

4. **Джерело інформації:** Невоя М.В., Пипа Л.В., Свістільнік Р.В., Лисиця Ю.М., Руда В.І. Депресивні і соматоформні порушення у дітей в умовах пульмонологічного відділення, їх поширеність і вплив на якість життя пацієнтів.// СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. Україна. Науково-практичний педіатричний журнал. 2022-№4 (124) – ст. 34-42 (SCOPUS).

5. **Де впроваджено (найменування лікувально-профілактичного закладу):** кафедра дитячих інфекційних хвороб ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

6. **Початок впровадження та результати застосування методу:** з «07» лютого 2023 р., матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова.

7. **Ефективність впровадження:** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо частоти, особливостей емоційних порушень у дітей із органічними та функціональними захворюваннями дихальних шляхів з використанням запропонованих шкал, що в подальшому може оптимізувати лікування і профілактику даних станів.

8. **Зауваження та пропозиції:** - зауважень і пропозицій немає.

9. Затверджено на засіданні кафедри «06» лютого 2023 року (протокол №7).

**Відповідальний за впровадження:**

Зав. кафедри дитячих інфекційних хвороб  
ВНМУ ім. М.І. Пирогова

*[підпис]* д.мед.н., професор Ірина Незгода



180  
ДОДАТОК В-3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор ЗВО з наукової роботи  
Вінницького національного медичного  
університету ім. М.І. Пирогова  
д.мед.н., професор Власенко О.В.  
2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб діагностики емоційних порушень у дітей шкільного віку з органічними і соматоформними розладами дихальної системи».

2. **Ким запропоновано (адреса виконавця):** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра педіатрії, акушерства і гінекології факультету післядипломної освіти, 2108 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

3. **Автори:** д.мед.н., професор Пипа Л.В., к.мед.н. Свістільник Р.В., аспірант Невоя М.В.

4. **Джерело інформації:** Невоя М.В., Пипа Л.В., Свістільник Р.В., Лисиця Ю.М., Руда В.І. Депресивні і соматоформні порушення у дітей в умовах пульмонологічного відділення, їх поширеність і вплив на якість життя пацієнтів.// СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. Україна. Науково-практичний педіатричний журнал. 2022-№4 (124) – ст. 34-42 (SCOPUS).

5. **Місце впроваджено:** кафедра педіатрії № 2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

6. **Початок впровадження та результати застосування методу:** з «01» січня 2023 р. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

7. **Ефективність впровадження:** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо частоти, особливостей емоційних порушень у дітей із органічними та функціональними захворюваннями дихальних шляхів з використанням запропонованих шкал, що в подальшому може оптимізувати лікування і профілактику даних станів.

8. **Зауваження та пропозиції:** - зауважень і пропозицій немає.

9. Затверджено на засіданні кафедри 20. 02. 2023 року (протокол № 11 ).

**Відповідальний за впровадження:**

Зав. кафедри педіатрії №2  
ВНМУ ім. М.І. Пирогова



д.мед.н., професор Вероніка Дудник

## ДОДАТОК В-4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти

науксько-педагогічної роботи

зв'язків

Буковинського державного медичного

університету МОЗ України

д.мед.н., професор Мар'яна ГРИЦЮК



(підпис)

м.п.

2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Виявлення тривожних розладів у дітей шкільного віку з органічними захворюваннями і соматоформними розладами органів дихання».
2. **Ким запропоновано (адреса виконавця):** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра педіатрії, акушерства і гінекології факультету післядипломної освіти, 2108 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
3. **Автори:** д.мед.н., професор Пипа Л.В., к.мед.н., доц. Свістільнік Р.В., аспірант Неволя М.В.
4. **Джерело інформації:** Mariia V. Nevoia, Larisa Pyra, Larysa Dudikova, Ruslan Svistilnik, Yulia Lysytsia. ANXIETY DISORDERS IN CHILDREN SUFFERING FROM FUNCTIONAL AND ORGANIC RESPIRATORY DISORDERS.//Wiadomości Lekarskie, VOLUME LXXV, ISSUE 7, JULY 2022:1622-1628 (SCOPUS).
5. **Де впроваджено (найменування лікувально-профілактичного закладу):** Кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету.
6. **Термін впровадження:** з «28» 01 2023 р. до «28» 06 2023 р.
7. **Загальна кількість спостережень:** 46 дітей.
8. **Ефективність впровадження:** Роль емоційних розладів у дітей шкільного віку з органічними захворюваннями і соматоформними розладами респіраторної системи недостатньо висвітлена у вітчизняній літературі. Особистісну тривогу середнього і важкого ступеню важкості у дітей з функціональними розладами і органічними захворюваннями дихальної системи нами виявлено у 97,0 % випадків (54,2 % та 42,8 %, відповідно). У дітей з соматоформними розладами зі сторони дихальної системи та бронхіальною астмою особистісну тривогу нами виявлено у 34,6 % осіб та у кожній третій дитини з амбулаторною пневмонією. Виражена реактивна тривожність визначалась у 87,8 % осіб. Реактивну тривогу виявляли найчастіше у дітей з соматоформними проявами дихальної системи та бронхіальною астмою (34,8 % та 33,9 %, відповідно) також.



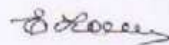
Використання результатів наукових досліджень дозволить розширити знання студентів та фахівців щодо поширеності та діагностики тривожних розладів у дітей з соматоформною і органічною патологією дихальної системи за допомогою використання запропонованих шкал і сприятиме оптимізації патогенетичної терапії даних захворювань.

**9. Зауваження та пропозиції:** - зауважень і пропозицій немає.

**10.** Затверджено на засіданні кафедри «Б» 06 2023р. (протокол №8).

**Відповідальний за впровадження:**

Зав. кафедри педіатрії  
та дитячих інфекційних хвороб  
Буковинського державного  
медичного університету  
д.мед.н., професор



Олена КОЛОСКОВА

## ДОДАТОК В-5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. директора КНП «ДКЛ №9  
Подільського району м.Києва»  
Аріна МІЛЛЕР

(підпис)

м.п.

« 20 » червня 2023р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Найменування пропозиції для впровадження:**

«Виявлення тривожних розладів у дітей шкільного віку з органічними захворюваннями і соматоформними розладами органів дихання».

**2. Ким запропоновано (адреса виконавця):** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра педіатрії, акушерства і гінекології факультету післядипломної освіти, 2108 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

**3. Автори:** професор Пипа Л.В., доц. Свістільнік Р.В., аспірант Невоя М.В.

**4. Джерело інформації:** Mariia V. Nevoia, Larisa Pyra, Larysa Dudikova, Ruslan Svistilnik, Yulia Lysytsia. Anxiety disorders in children suffering from functional and organic respiratory disorders. //Wiadomości lekarskie, v. LXXV, is.7, 2022:1622-1628.

**5. Де впроваджено (найменування лікувально-профілактичного закладу):**

КНП «ДКЛ №9 Подільського району м.Києва»

**6. Термін впровадження:** з вересня 2022р. до червня 2023р.

**7. Загальна кількість спостережень:** 56 дітей.

**8. Ефективність впровадження:**

У 97,0% дітей з функціональними розладами і органічними захворюваннями дихальної системи виявлено особистісну тривогу середнього і важкого ступеню. При соматоформних респіраторних розладах (СРР) та бронхіальній астмі (БА) особистісна тривога виявлено у 34,6 % та у кожній третій дитини з позалікарняною пневмонією. Виражена реактивна тривожність визначалась у 87,8% осіб (при СРР і БА 34,8 % та 33,9 %, відповідно).

Використання результатів наукових досліджень дозволяє розширити знання фахівців щодо діагностики тривожних розладів у дітей з патологією дихальної системи за допомогою використання запропонованих шкал.

**9. Зауваження та пропозиції:**

зауважень і пропозицій немає.

**10. Відповідальний за впровадження:**

заступник директора зі стаціонарної допомоги  
КНП «ДКЛ №9 Подільського р-ну м. Києва»

Оксана КІРССВА

## ДОДАТОК В-6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Хмельницька

обласна дитяча лікарня» ХОР

Лілія БРУХНОВА



(підпис) м.п.

2023р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Найменування пропозиції для впровадження:** “Визначення рівня серотоніну у дітей шкільного віку з органічними і соматоформними розладами дихальної системи”.

**2. Ким запропоновано (адреса виконавця):** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра педіатрії, акушерства і гінекології факультету післядипломної освіти, 2108 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

**3. Автори:** д.мед.н., професор Пипа Л.В., к.мед.н. Свістільнік Р.В., аспірант Неволя М.В.

**4. Джерело інформації:**

Неволя, М. В. Психоемоційні розлади, пов'язані з легеневою патологією у дітей, роль серотоніну, ГАМК і вітаміну D у патогенезі цих розладів.// Вісник Вінницького національного медичного університету. 2023 - № 27 (2), 226–235. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27\(2\)-08](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-08).

**5. Де впроваджено (найменування лікувально-профілактичного закладу):** КНП «Хмельницька обласна дитяча лікарня» ХОР.

**6. Термін впровадження:** з 01 серпня 2023р. до 04 жовтня 2023р.

**7. Загальна кількість спостережень:** 47 дітей.

**8. Ефективність впровадження:** У 64% дітей з функціональними розладами і органічними захворюваннями дихальної системи виявлено зниження рівня серотоніну в сироватці крові. Найнищий рівень серотоніну спостерігався у пацієнтів з бронхіальною астмою (77%) та з соматоформною дисфункцією дихальної системи (73%). Зниження рівня серотоніну у дітей з позагоспітальною пневмонією виявлено лише у 28%. Використання результатів наукових досліджень дозволяє розширити знання фахівців щодо діагностики і патогенетичного лікування дітей з патологією дихальної системи.

*Максимов С.М.*

(відповідальний за впровадження)

*М.В.*

(підпис)

«04» жовтня 2023р.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Директор КП «Хмельницька  
міська дитяча лікарня» ХМР  
Наталія ЗИМАК-ЗАКУТНЯ  
  
(підпис) м.п.  
«06» жовтня 2023р.

#### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** “Визначення рівня серотоніну у дітей шкільного віку з органічними і соматоформними розладами дихальної системи”.
- 2. Ким запропоновано (адреса виконавця):** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра педіатрії, акушерства і гінекології факультету післядипломної освіти, 2108 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
- 3. Автори:** д.мед.н., професор Пипа Л.В., к.мед.н. Свістільнік Р.В., аспірант Невоя М.В.
- 4. Джерело інформації:**  
Невоя, М. В. Психоемоційні розлади, пов'язані з легеневою патологією у дітей, роль серотоніну, ГАМК і вітаміну D у патогенезі цих розладів.// Вісник Вінницького національного медичного університету. 2023 - № 27 (2), 226–235. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27\(2\)-08](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-08).
- 5. Де впроваджено (найменування лікувально-профілактичного закладу):** КП «Хмельницька міська дитяча лікарня» ХМР.
- 6. Термін впровадження:** з 09 серпня 2023р. до 06 жовтня 2023р.
- 7. Загальна кількість спостережень:** 45 дітей.
- 8. Ефективність впровадження:** Усе більше накопичується доказів, які вказують на роль серотонінергічної нейротрансмісії при соматичних симптомах. Проте даних про вплив серотоніну на перебіг органічних захворювань і соматоформних розладів органів дихання у вітчизняній літературі недостатньо. Нами виявлено зниження рівню серотоніну в сироватці крові у дітей з бронхіальною астмою і соматоформними розладами респіраторної системи (74,3% і 69,7%, відповідно). У пацієнтів з пневмонією зниження рівня серотоніну відмічалось у 31,6% випадків.

  
(відповідальний за впровадження)

  
(підпис)

«06» жовтня 2023 р.