

## АНОТАЦІЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

поліморфізм гена – транспортера серотоніну.

Список публікацій здобувача.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації.

– 1. Депресія і пов'язана з нею суїцидальна поведінка у дітей та підлітків, сучасні уявлення і стан проблеми (частина 1) / Л. В. Пипа, С. В. Римша, Р. В. Свістільник, Ю. М. Лисиця // Здоров'є ребенка. – 2014. – № 6 (57). – С. 92–99. *(Особистий внесок: аналіз літератури, участь у написанні та підготовці статті до друку).*

– 2. Депресія і пов'язана з нею суїцидальна поведінка у дітей та підлітків, сучасні уявлення і стан проблеми (частина 2) / С. В. Римша, Л. В. Пипа, Р. В. Свістільник, Ю. М. Лисиця // Здоров'є ребенка. – 2015. – № 7 (58). – С. 66–70. *(Особистий внесок: аналіз літератури, участь у написанні та підготовці статті до друку).*

– 3. Пипа Л. В. Соматоформні (психосоматичні) розлади у дітей. Актуальність проблеми в сучасній педіатричній практиці (частина 1) / Л. В. Пипа, Р. В. Свістільник, Ю. М. Лисиця // Современная педиатрия. – 2015. – № 2 (66). – С. 123–128. *(Особистий внесок: аналіз літератури, участь у написанні та підготовці статті до друку).*

– 4. Пипа Л. В. Соматоформні (психосоматичні) розлади у дітей. Актуальність проблеми в сучасній педіатричній практиці (частина 2) / Л. В. Пипа, Р. В. Свістільник, Ю. М. Лисиця // Современная педиатрия. – 2015. – № 4 (68). – С. 135–140. *(Особистий внесок: аналіз літератури, участь у написанні та підготовці статті до друку).*

– 5. Масік О. В. Особливості клінічної картини психосоматичних розладів у підлітків / О. В. Масік, Л. В. Пипа, Ю. М. Лисиця // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2016. – Т. 20, № 2. – С. 390–393. *(Особистий внесок: аналіз літератури, набір клінічного матеріалу, обробка отриманих даних та підготовка статті до друку).*

– 6. Клініко-епідеміологічна характеристика мігрені та епізодичних

синдромів, що можуть бути асоційовані з мігренню, у дітей у Хмельницькій області на основі ретроспективного дослідження / Л. В. Пипа, Р. В. Свістільник, С. П. Московко, В. І. Руда, Ю. М. Лисиця // Міжнародний неврологічний журнал. – 2017. – № 6 (92). – С. 27–32. *(Особистий внесок: аналіз літератури, набір клінічного матеріалу, обробка отриманих даних, участь в написанні статті та в підготовці до друку).*

– 7. Современные аспекты диагностики и лечения мигрени у детей / Л. В. Пипа, Р. В. Свістільник, Г. В. Бекетова, Г. С. Московко, Ю. М. Лисиця // Международный научно-практический журнал Педиатрия Восточная Европа. – 2017. – Т. 5, № 3. – С. 317–330 *(Особистий внесок: аналіз літератури, набір клінічного матеріалу, обробка отриманих даних та їх аналіз, участь в написанні статті та в підготовці її до друку).*

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

– 9. Клінічні маски соматоформних розладів шлунково-кишкового тракту та сечовидільної системи у дітей, асоційованих з афективними станами / Ю. М. Лисиця, Л. М. Булат, Л. В. Пипа, Р. В. Свістільник, А. В. Філик // Вісник Вінницького національного університету. – 2019. – Т. 23, № 3. – С. 439–447. *(Особистий внесок: аналіз літератури, набір клінічного матеріалу, обробка отриманих даних, участь у написанні і підготовці статті до друку).*

– 10. Клінічні маски соматоформних розладів кардіореспіраторної системи, і больових та неспецифічних соматоформних розладів, асоційованих з афективними станами, у дітей / Ю. М. Лисиця, Л. В. Пипа, Р. В. Свістільник, І. В. Одарчук // Сучасна педіатрія. Україна. – 2019. – № 8 (104). – С. 33–42. *(Особистий внесок: аналіз літератури, набір клінічного матеріалу, обробка отриманих даних, написання статті і підготовка до друку).*

– 11. Lysytsia Yu. N. Anxiety and depressive disorders in children of



early adolescence / Yu. N. Lysytsia, S. V. Rymsha // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2019. – № 36. – P. 41–46. DOI: 10.31393/bba36-2019-07.

*(Особистий внесок: аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, обробка отриманих результатів та їх аналіз, написання статті та підготовка до друку).*

– 12. Screening investigation of distribution of mood disorders in adolescence and peculiarities of their currency / L. V. Pyra, Y. N. Lysytsia, R. V. Svistilnic, M. M. Murgina // Wiadomosci lekarskie. – 2019. – Т. LXXII, № 9, cz II. – P. 1795–1802. *(Особистий внесок: аналіз літератури, набір клінічного матеріалу, обробка отриманих даних, участь у написанні статті і підготовці до друку).*

– 13. Depression in the structure of somatoform disorders in children, its significance, the role of serotonin and tryptophane in the emergence of these disorders / L. Pyra, Yu. Lysytsia, R. Svistilnik, S. Rimsha, V. Kernychnyi // Georgian medical news. – 2020. – № 6 (303). – P. 142–148. *(Особистий внесок: аналіз літератури, набір клінічного матеріалу, обробка отриманих даних, участь у написанні статті і підготовці до друку).*

– 14. Anxiety and its significance in the structure of somatoform disorders in children and the role of serotonin and tryptophan in their nascence / L. V. Pyra, Yu. N. Lysytsia, R. V. Svistilnik, L. M. Bulat // Світ медицини та біології. – 2020. – № 1 (71). – С. 94–99. DOI: [10.26724/2079-8334-2020-1-71-94-99](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2020-1-71-94-99). *(Особистий внесок: аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, обробка отриманих результатів та їх аналіз, написання статті та підготовка до друку).*

– 15. Ассоциация полиморфизма 5-HTTLPR гена-переносчика серотонина с развитием соматоформного расстройства у детей / Л. В. Пыпа, Ю. Н. Лисица, Р. В. Свистильник, Н. И. Синчук // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2020. – Т. 11, № 3. – С. 465–479. *(Особистий внесок: аналіз літератури, набір клінічного матеріалу, обробка отриманих даних, участь у написанні статті і підготовці до друку).*

– 16. Clinical-epidemiological characteristics of aseptic meningitis in children of Khmelnytskyi region (Podilskyi region, Ukraine): fourteen-year epidemiological observation / L. V. Pyra, R. V. Svistilnik, Yu. N. Lysytsia, K. Yu., Romanchuk, I. V. Odarchuk // Journal Infectology. – 2019. – Т. 11, № 1. – Р. 41–45. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-1-41-45>. *(Особистий внесок: аналіз літератури, набір клінічного матеріалу, обробка отриманих даних, участь у написанні статті і підготовці до друку).*

– 17. Пат. на корисну модель №113918 Україна, МПК А61С, А61В, G09В. Спосіб диференційної діагностики запальних і функціональних розладів кишечника у дітей / Лисиця Ю. М.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – №76299; заявл. 27.02.2017; опубл. 25.01.2018, Бюл. № 4. *(Особистий внесок: аналіз літератури, розробка способу діагностики, оформлення патенту).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

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

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

– 20. Пипа Л.В.. Роль кафедри педіатрії ФПО ВНМУ

ім. М.І. Пирогова у вирішенні питань здоров'я дітей підліткового віку на Хмельниччині / Л.В.Пипа, Ю. М. Лисиця // Актуальні питання та перспективи розвитку медичної допомоги і соціальних послуг підліткам та молоді на принципах «дружнього підходу» в Україні : III-я Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 29 лист. – 1 груд. 2016 р. : зб. тез наук. робіт. – Київ, 2016. – С. 29. *(Особистий внесок: обробка та аналіз отриманих результатів, написання тез та їх підготовка до друку).*