

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-08

УДК: 616.2-053.2 : 616.895: 615.356-099

ПСИХОЕМОЦІЙНІ РОЗЛАДИ У ДІТЕЙ З ПУЛЬМОНОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ТА РОЛЬ НЕЙРОТРАНСМІТЕРІВ І ВІТАМІНУ D У ЇХ ВИНИКНЕННІ

Невоя М. В.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: maria.nevoya2016@gmail.com

Статтю отримано 13 лютого 2023 р.; прийнято до друку 20 березня 2023 р.

Анотація. Метою роботи було дослідити наявність психоемоційних розладів та соматоформної вегетативної дисфункції дихальної системи у дітей з хворобами органів дихання в умовах пульмонологічного відділення та встановити роль порушення обміну серотоніну, ГАМК та вітаміну D в їх виникненні. До дослідження залучили 90 дітей віком $11,6 \pm 3,3$ років з бронхіальною астмою (БА), амбулаторними пневмоніями та різноманітними соматоформними вегетативними дисфункціями дихальної системи (СВДДС) та 30 здорових дітей контрольної групи. Для виявлення депресії та тривоги використовували опитувальник дитячої депресії М. Kovacs та Спілбергера-Ханіна. Серотонін та вітамін D досліджували в сироватці крові методом ІФА, рівень ГАМК - методом високоефективної рідинної хроматографії. Вірогідність оцінювали за допомогою t-критерію і побудовою 95% довірчого інтервалу (ДІ) для різниці середніх, а також методами кореляційного й регресійного аналізу. Загалом рівень серотоніну у хворих був нижчим порівняно з контрольною групою (95% ДІ, $0,27-0,73$ мкмоль/л, $p < 0,0001$). Найнижчий рівень серотоніну виявили у хворих на БА (95% ДІ, $0,40-0,93$ мкмоль/л, $p < 0,0001$) та СВДДС (95% ДІ, $0,32-0,82$ мкмоль/л, $p < 0,0001$) порівняно з дітьми контрольної групи (95% ДІ, $0,2 - 8,0$ нг/мл, $p < 0,04$). Виявлено помірний і зворотній зв'язок між рівнями серотоніну і тяжкістю депресії за шкалою М. Kovacs, де $r = -0,50$ ($p < 0,0001$), та сильний і зворотній зв'язок у хворих на БА - $r = -0,77$ ($p < 0,022$), у хворих на СВДДС встановлено помірний і зворотній зв'язок $r = -0,55$ ($p < 0,001$). Слабкий і зворотній зв'язок виявлено між рівнями ГАМК і реактивною тривогою за шкалою Спілбергера-Ханіна, де $r = -0,25$ ($p < 0,012$), та помірний і зворотній зв'язок у хворих на СВДДС, де $r = -0,42$ ($p < 0,01$). Серотонін може відігравати ключову роль в розвитку тривожних та депресивних порушень у дітей на респіраторні патології. Низький рівень вітаміну D у хворих на СВДДС може свідчити про його залучення в розвиток патології. Взаємозв'язок між рівнями ГАМК і вираженістю реактивної тривоги, особливо у дітей з СВДДС, може свідчити про опосередковане залучення ГАМК в розвитку тривожності.

Ключові слова: бронхіальна астма, пневмонія, соматоформні розлади, діти, вітамін D, нейротрансмітери.

Вступ

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 [5].

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 зі свого боку призводить до погіршення клінічного перебігу основного захворювання [4].

Іншою розповсюдженою патологією дитячого віку, яку необхідно враховувати і вчасно виявляти, 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 дисфункціональні дихальні порушення або соматоформна вегетативна дисфункція дихальної системи (в МКХ-10 має шифр F45.33).

Соматоформна вегетативна дисфункція дихальної системи (СВДДС) являє собою стани з дисфункціональним диханням, що не пояснюється структурними аномаліями. Ця гетерогенна група включає розлади з нейронною дисрегуляцією дихання (дисфункція голосових зв'язок) або з дисрегуляцією дихального патерну (гіпер-

вентиляція, задишка, зітхання), психогенні розлади, такі як невиправданий страх задухи, стереотипні стани, зокрема прокашлювання або звичний кашель. Багато симптомів є неспецифічними і значною мірою перекриваються симптоми органічних захворювань органів дихання, що часто призводить до необґрунтованого лікування [11].

Маніфестними проявами дисфункціонального дихання часто є задишка або "повітряний голод", але воно також асоціюється з недихальними симптомами [32], до яких належать біль, м'язова напруга, озноб, серцебиття, почервоніння, втома та пітливість. Соматичні симптоми поширені при великих депресивних, тривожних та деяких інших емоційних розладах, однак етіологія цих симптомів залишається невизначеною [23]. Вони викликають у дітей сімейну й соціальну дезадаптацію, порушення в освітньому функціонуванні, а з часом - значний психосоціальний дистрес.

З виходом DSM-5 соматоформні розлади отримали нову назву - "розлад з соматичними симптомами", що характеризується соматичними симптомами, які є або дуже неприємними, або призводять до значного порушення функціонування, високого рівня тривоги щодо цих симптомів і відповідної поведінки стосовно до них [20].

Коморбідні емоційні розлади можуть передувати

розвитку соматичних симптомів. У дітей шкільного віку найчастіше виникає тривога і депресія [25].

У сучасній світовій літературі повідомляють про значний зв'язок між різними афективними розладами, зокрема депресією та/або тривогою, і астмою. Однак природа цієї асоціації залишається не до кінця зрозумілою. Зазвичай поєднання депресії і/або тривоги з БА призводять до погіршення стану дитини і поганого контролю захворювання з повторними госпіталізаціями [12].

Тривожні розлади значною мірою пов'язані з астмою, з можливим двонаправленим зв'язком тривога-астма, кожен з яких може бути спричинений або бути результатом іншого [6].

У дітей з бронхіальною астмою поширеність тривожних розладів більш ніж у три рази перевищує поширеність серед здорових дітей. Під час дослідження специфічних тривожних розладів було виявлено високі показники поширеності бронхіальної астми в осіб молодого віку [7].

Такі поєднання емоційних порушень з соматичними симптомами між різними легеневиими патологіями (особливо СВДДС та БА) може свідчити про можливі спільні механізми їх виникнення та взаємного впливу на перебіг цих захворювань.

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 [23].

Іншим медіатором, який може бути залучений в розвиток відповідних порушень, є гамма-аміномасляна кислота (ГАМК), що є основним гальмівним нейромедіатором центральної нервової системи (ЦНС) і бере участь у 40% гальмівних синапсів. ГАМК утворюється в ЦНС шляхом декарбоксилювання глутамінової кислоти, що каталізується декарбоксилазою (GAD), і здійснює свій гальмівний ефект через два типи специфічних рецепторів: ГАМК (іонотропний) і ГАМК (метаботропний), які мають різні фармакологічні, структурні та молекулярні відмінності. Правильне функціонування ЦНС залежить від балансу між збуджувальними і гальмівними нейромедіаторними системами. Збуджувальна система регулюється глутаматом, а інгібіторна система регулюється ГАМК через інтернейрони, які модулюють збудливий рівень, створений вивільненням глутамату. Ці інтернейрони контролюють потік інформації та синхронізацію кори головного мозку, незважаючи на наявність пропорції 1:5 з глутаматергічними нейронами [28]. Дисбаланс у цій системі є згубним і може сприяти розвитку фізіопатологічних тривожних та інших емоційних розладів [9].

Одним з можливих механізмів патофізіології тривожних та депресивних розладів, які розглядаються на сучасному етапі, є окислювальний стрес і запалення. Враховуючи цей факт, важливо визначити зв'язок між антиоксидантними біологічно активними речовинами (такими як вітамін D) і цими захворюваннями. Є точки, де задіяні ділянки мозку, в яких патофізіологія депресії, тривоги та метаболізм вітаміну D перетинаються. Останні дані свідчать, що низький рівень вітаміну D пов'язаний із посиленням симптомів депресії та тривоги [1].

Дійсно, за останні кілька років вітамін D привернув увагу багатьох науковців, що розглядають його функції за межами впливу на кальцієво-фосфорний обмін. Зокрема антиоксидантні, протизапальні, пронеїрогенні та нейромодуючі властивості сприяють його антидепресивному та анксиолітичному ефектам. Однак клінічних досліджень, які оцінюють ефективність добавок вітаміну D у лікуванні депресії та тривоги, все ще мало, а їхні результати часто суперечливі. Розбіжності результатів клінічних випробувань зумовлюють необхідність у проведенні в майбутньому досліджень для розробки ефективного протоколу додавання вітаміну D для того, щоб запобігати або послаблювати симптоми депресії та тривоги [16].

На жаль, дані щодо розповсюдженості емоційних порушень, зокрема тривоги та депресії, а також СВДДС у хворих дітей з основними захворюваннями органів дихання у дітей на стаціонарному лікуванні, щодо механізмів їх виникнення і факторів розвитку, особливо ролі ключових нейромедіаторів (серотонін, ГАМК), вітаміну D та їх впливу на перебіг основного захворювання, є досить обмеженими і потребують подальшого дослідження.

Мета роботи - дослідити наявність емоційних розладів та соматоформної вегетативної дисфункції дихальної системи у дітей з основними легеневиими патологіями в умовах пульмонологічного відділення та встановити роль порушення обміну серотоніну, ГАМК та вітаміну D в їх виникненні.

Матеріали та методи

Дослідження виконували на клінічній базі кафедри педіатрії, акушерства і гінекології ФПО ВНМУ ім. М.І. Пирогова, у пульмонологічному відділенні КНП "Хмельницька обласна дитяча лікарня" ХОР, м. Хмельницький.

Після підписання інформованої згоди батьків і дітей до дослідження залучили 90 хворих, у яких було діагностовано бронхіальну астму, гостру амбулаторну пневмонію та соматоформні дихальні розлади. Середній вік обстежених дітей складав $11,6 \pm 3,3$ років ($M \pm \sigma$), з яких хлопчиків було 63,3% ($n = 57$) і дівчаток - 36,7% ($n=33$). Хворі були поділені на три групи: з БА 30 (33,3%) дітей, з них 6 (20,0%) дівчаток, з пневмоніями 30 (33,3%) дітей, з них 16 (53,3%) дівчаток, та 30 (33,3%) дітей з СВДДС, з них 15 (50,0 %) дівчаток. Також було обстежено 30 дітей, середній вік яких складав $12,1 \pm 3,7$ років ($M \pm \sigma$), які ліку-

вались в інших соматичних відділеннях і не мали емоційних розладів та гострої чи хронічної респіраторної патології, які склали контрольну групу.

Відбір дітей і встановлення діагнозу проводили після загально-клінічного обстеження та згідно з критеріями МКХ-10. Для виявлення наявності депресії та її клінічних симптомів у відібраній групі дітей з соматоформними розладами (СР) використовували опитувальник дитячої депресії (Children's depression inventory) M. Kovacs, 1992. Опитувальник CDI розроблений Maria Kovacs (1992) і адаптований співробітниками лабораторії клінічної психології і психіатрії. Методика призначена для дослідження дітей і підлітків 6-17 років і дозволяє оцінити афективні й когнітивні симптоми депресії, соматичні скарги, соціальні проблеми та проблеми в поведінці. Загальний нормальний показник за CDI може варіювати від 0 до 54; 50 - це критичне значення, після якого глибина симптоматики зростає [17]. Наявність депресії діагностували при наявності Т-показника вище середнього (>60), у який переводили загальну суму балів за шкалою. Для дослідження тривоги використовували тест-опитувальник Спілбергеа (STAI - State-Trait Anxiety Inventory) модифікований Ю. Л. Ханіним, який дозволяє виявити рівень реактивної й особистісної тривоги. Показники інтерпретуються так: до 30 балів - низька тривожність, 31-44 балів - помірна, 45 і більше - висока [10]. Для діагностики гіпервентиляційного синдрому (ГВС) як основного прояву СР використовували Наймігенський опитувальник (Nijmegen Questionnaire). Сума балів за Наймігенським опитувальником >23 володіє чутливістю 91% і специфічністю 95% для діагностики ГВС [33].

У всіх дітей, зокрема й контрольної групи, були взяті зразки крові для визначення в сироватці крові концентрації серотоніну, ГАМК та вітаміну D.

Серотонін досліджували в сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА) із застосуванням набору "Серотонін ІФА BA E-8900", виробник - LABOR DIAGNOSTIKA NORD GmbH & Co.KG, Німеччина. Дослідження проводили на аналізаторі Agilent Technologies 5977B MSD, США. Референтні значення: 0,28-1,62 мкмоль/л. Рівень ГАМК у сироватці крові визначали після його виділення методом вискоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Дослідження проводили на аналізаторі Agilent Technologies 5977B MSD, США із застосуванням набору "Florisil for chromatography 60-100 mesh". Референтні значення: діти до 2 років - 0,00-0,001 мкмоль/л, старше 2 років та дорослі - 0,00-0,015 мкмоль/л. Нейротрансмітери досліджували в лабораторії ТОВ "Діагностика плюс" м. Харків.

Для дослідження вітаміну D визначали в сироватці крові перший його метаболіт - 25(ОН)D за допомогою ІФА методу на аналізаторі "Bio Tek EL*800" з використанням набору реактивів "25-ОН-Vitamin D" (виробник - Diagnostics Biochem Canada). Дослідження 25-гідроксивітаміну D проведене в ПП "МІЛАМЕД" м. Хмельниць-

кий.

Статистичний аналіз виконали, застосовуючи пакет програми Statistica 8.0.360 (StatSoftInc., № GCHGG863UANG4WCDH2CG), MedCalc.7.4.4.1. (№ XXZVRKANL4D4HQFZWYXZ) та Excel (2007). Кількісні ознаки наведені у вигляді $M \pm \sigma$ (середнє арифметичне $\pm$ середньоквадратичне відхилення). Вірогідність відмінностей оцінювали за допомогою двовибіркового t-критерію Ст'юдента і побудовою 95% довірчого інтервалу (ДІ) для різниці середніх, а також методами кореляційного й регресійного аналізу з побудовою ДІ для коефіцієнта кореляції. 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".

Робота виконана в межах прикладної НДР кафедри педіатрії, акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти ВНМУ ім. М.І. Пирогова "Клініко-метаболичні та імунно-генетичні особливості перебігу органічних захворювань та соматоформних розладів у дітей". Номер держреєстрації 0120U101080.

Результати. Обговорення

Тривожні розлади є найбільш розповсюдженими емоційними порушеннями у дітей і підлітків, які виникають майже в 1 з 12 дітей і 1 з 4 підлітків. Цільова група профілактичних служб США (The U.S. Preventive Services Task Force) рекомендує проводити скринінг на тривожні розлади у дітей восьми років і старше (рекомендації класу B). Симптоми тривожних розладів у дітей і підлітків схожі з такими у дорослих і можуть включати фізичні та поведінкові симптоми, зокрема пітливість, прискорене серцебиття, вегетативні порушення, напруження м'язів, нудота та ін. [19].

У результаті дослідження зазначеної категорії хворих дітей пульмонологічного відділення особистісну тривожність виявили практично в кожній дитині з СВДДС (100%), її середній рівень за шкалою STAI складав $49,4 \pm 7,9$ балів, що відповідає високому рівню тривоги, з них помірна особистісна тривожність визначалась у 10 (33,3%) дітей, а висока тривожність - у 20 (66,7%) дітей.

У хворих на БА особистісна тривожність визначалась у 29 (96,6%) дітей, її середній рівень становив $44,4 \pm 7,5$ балів, що відповідає помірному рівню тривоги, з них помірна особистісна тривожність визначалась у 20 (69,0%) дітей та висока тривожність - у 9 (31,0%) дітей. У хворих на пневмонії особистісна тривожність зафіксована у 27 (90,0%) дітей, її середній рівень складав $40,1 \pm 7,5$ балів, що також відповідає помірному рівню тривоги, з них помірна особистісна тривожність визначалась у 19 (70,4%) дітей та висока тривожність - у 8 (29,6%) дітей. Особистісна тривога у хворих на СР була значуще вищою порівняно з хворими на БА (95% ДІ, 1,0 до 9,0 балів, $p < 0,015$) та з хворими на пневмонії (95% ДІ, 5,2 до 13,4 балів, $p < 0,0001$). У хворих на БА рівень особистісної тривоги був значуще вищим порівняно з хворими на пневмонії (95% ДІ, 0,3 до 8,3 балів, $p < 0,03$).

Реактивна тривожність зустрічалась також практично в кожній дитині з СВДДС (100%), середній рівень якої за шкалою STAI складав $40,5 \pm 12,0$ балів, що відповідає помірному рівню тривоги, з них помірна особистісна тривожність визначалась у 19 (63,3%) дітей та висока тривожність - в 11 (36,7%) дітей. У хворих на БА реактивну тривожність виявили у 26 (86,6%) дітей, її середній рівень складав $40,4 \pm 11,7$ балів, що відповідало помірному рівню тривоги також, з них помірна особистісна тривожність визначалась у 17 (65,4%) дітей та висока тривожність - у 9 (34,6%) дітей. У хворих на пневмонії реактивна тривожність визначалась у 26 (86,6%) дітей, її середній рівень становив $34,7 \pm 5,3$ балів, що відповідало помірному рівню тривоги, з них помірна особистісна тривожність визначалась практично в усіх 26 (100%) дітей. Реактивна тривога у хворих на СВДДС та БА була значуще вищою порівняно з хворими на пневмонії (95% ДІ, 0,7 до 10,9 балів, $p < 0,025$) та (95% ДІ, 0,6 до 10,7 балів, $p < 0,03$).

Значно вищий рівень як особистісної, так і реактивної тривоги у хворих дітей на СВДДС порівняно з іншими респіраторними патологіями є очікуваним, оскільки саме тривожні розлади, а передусім характерологічні особливості, які створюють основу типу реагування на стресову подію і формують основу тривожної особистості, лежать в основі розвитку соматоформних порушень і в більшості випадків є соматичними проявами самої тривоги.

Депресивна симптоматика найчастіше зустрічалась у хворих на СВДДС - у 28 (93,3%) дітей, її середній рівень за шкалою CDI складав $64,6 \pm 5,3$ балів, серед яких легка депресія визначалась у 23 (76,6%) дітей та помірна - у 7 (23,4%) дітей. Рідше депресивна симптоматика виявлялась у хворих на пневмонії - у 13 (43,3%) дітей, її середній рівень становив $61,5 \pm 4,7$ балів, що відповідало легкій депресії. Ще рідше депресивна симптоматика виявлялась у дітей з БА - у 8 (26,6%) осіб, середній рівень якої складав $62,4 \pm 5,8$ балів, що відповідало легкій депресії також. У хворих на СВДДС ступінь тяжкості депресії був вищим порівняно з іншими патологіями, хоча і

не був статистично значущим, однак все ж може свідчити, що депресія може також лежати в основі розвитку дисфункціональних соматичних симптомів поряд з тривожними порушеннями.

Серед хворих з депресивною симптоматикою не спостерігали значної різниці між статтями. Дівчата з СВДДС хворіли майже однаково, як і хлопці - 14 (48,3%) та 15 (51,7%) хворих відповідно. Подібна тенденція була і в хворих на БА - 4 (50%) проти 4 (50%) та у хворих на пневмонії - 6 (46,1%) дівчат проти 7 (53,9%) хлопців.

За даними Наймігенського опитувальника найбільш часто гіпервентиляційний синдром (ГВС) зустрічався у хворих на СВДДС - у 14 (46,6%), що може свідчити про його дисфункціональне походження та значну залежність від емоційних порушень, на ґрунті яких він найчастіше виникає. Значно рідше ГВС зустрічався у хворих дітей на БА - у 5 (16,6%) осіб, ще рідше у хворих на пневмонії - лише в 1 (3,3%) випадку. Однак вираженість ГВС була вищою у хворих на БА ($31,2 \pm 3,0$ балів) порівняно з хворими на СВДДС ($23,8 \pm 1,4$ балів) (95% ДІ, 5,3-9,5 балів, $p < 0,0001$). В інших 16 дітей з СВДДС зустрічались інші типи дисфункціонального дихання у вигляді грудного домінуючого дихання - у 8 (26,6%) дітей, форсованих черевних видохів - у 6 (20,0%) дітей та торакоабдомінальної асинхронії - у 2 (6,8%) дітей.

Рівень серотоніну в сироватці крові у хворих дітей з соматоформними розладами й органічними захворюваннями дихальної системи складав $0,62 \pm 0,53$ мкмоль/л та був значуще нижчим порівняно з контрольною групою здорових дітей, де його рівень складав $1,12 \pm 0,61$ мкмоль/л (95% ДІ, 0,27-0,73 мкмоль/л, $p < 0,0001$), що може свідчити про його окрему роль в розвитку психоемоційних порушень у цієї категорії хворих. Значущої різниці в концентрації серотоніну між хлопцями ($0,58 \pm 0,47$ мкмоль/л) і дівчатами ($0,69 \pm 0,61$ мкмоль/л) ми не отримали, хоча його рівень був дещо нижчим в осіб чоловічої статі ($p > 0,05$).

Неочікувано, але найнижчий рівень серотоніну (у 2,5 рази) визначався у хворих на БА, складаючи $0,45 \pm 0,38$ мкмоль/л, і був достовірно 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, $p < 0,0001$) (рис. 1). Рівень серотоніну в сироватці крові у хворих дітей на

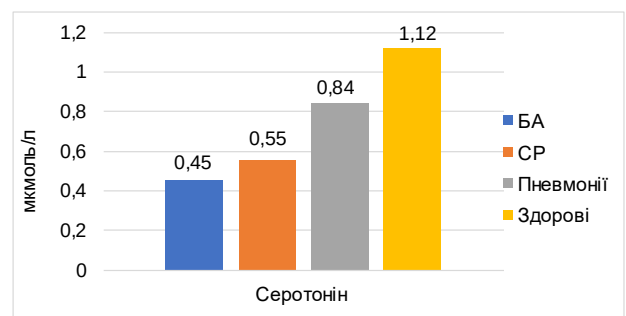


Рис. 1. Середній рівень серотоніну в сироватці крові дітей, хворих на легеневі патології.

Таблиця 1. Рівні серотоніну і ГАМК залежно від клінічної патології.

	Серотонін (мкмоль/л)				ГАМК (мкмоль/л)			
	n	M±s	95% ДІ	p	n	M±s	95% ДІ	P
БА	30	0,45±0,38	0,40-0,93	<0,0001	30	0,006±0,009	-	>0,05
Здорові	30	1,12±0,61			30	0,005±0,006		
Пневмонії	30	0,84±0,66	-	-	30	0,010±0,018	-	>0,05
Здорові	30	1,12±0,61			30	0,005±0,006		
СВДДС	30	0,55±0,43	0,32-0,82	<0,0001	30	0,005±0,005	-	>0,05
Здорові	30	1,12±0,61			30	0,005±0,006		

СВДДС також був достовірно нижчим (у 2 рази) 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 рівень серотоніну хоча й був нижчим порівняно з дітьми контрольної групи, але статистичної значущості ця різниця не досягала (табл. 1). Такі дані свідчать про схожість механізмів виникнення афективних та соматичних симптомів при БА і СВДДС. Виявлений найнижчий рівень серотоніну в хворих на БА серед інших респіраторних патологій може свідчити про залучення серотоніну в патогенез захворювання як на центральному, так і на периферичному рівнях, включаючи механізми розвитку самої БА, що потребує подальших досліджень та відповідних підтверджень.

Ми не виявили значущої різниці в концентраціях ГАМК між хворими всіх трьох груп порівняно з дітьми контрольної групи, хоча тенденція до її зростання була у хворих на пневмонії (табл. 1). Однак такі дані не обов'язково свідчать про відсутність залучення ГАМК в патологічний процес розвитку психоемоційних порушень, що може залежати від різноманітних факторів, включаючи супутні патології, які можуть впливати на рівень ГАМК у сироватці крові. Тому цей аспект потребує подальших досліджень на більшій вибірці хворих.

Порівняння рівнів серотоніну між дітьми з БА і СВДДС не продемонструвало статистичної різниці, водночас порівняно з хворими на пневмонії рівень серотоніну був значуще нижчим у хворих на БА (95% ДІ, $0,11-0,67$ мкмоль/л, $p < 0,007$) та у хворих на СВДДС (95% ДІ, $0,002-0,58$ мкмоль/л, $p < 0,05$). Такі дані можуть свідчити про схожість механізмів виникнення афективних та соматичних симптомів при БА і СВДДС. Слід зважати на те, що і БА, і СВДДС в переважній більшості є хронічними патологіями, а тому глибина афективних порушень і механізми їх виникнення можуть в достатній мірі відрізнятися від тих, які виникають при гострих соматичних патологіях, а саме пневмонії. Це і може зумовлювати зазначені відмінності, а відповідно й може змінювати підхід до їх корекції та лікування.

Схожі дані були отримані в одному з досліджень дітей на соматоформні розлади, де виявлено роль серотоніну в розвитку депресії у хворих на соматоформні розлади, але не встановлена його роль в розвитку соматоформного розладу без депресії [29]. Логічно припусти-

ти, що низький рівень серотоніну в нашому дослідженні у хворих на соматоформні респіраторні розлади та БА були саме за рахунок розвитку в них депресії, яка спостерігалась майже в 100% хворих на СВДДС.

Рівні серотоніну у хворих на БА можуть залежати також і від периферійних імунно-опосередкованих механізмів, які ймовірно також можуть мати певний взаємозв'язок з розвитком афективних станів. Це може мати значення в патогенезі їхнього розвитку та можливого підходу до корекції і також потребує подальшого дослідження.

Так, алергічні захворювання, а саме: астма та риніт, а також рання фаза atopічного дерматиту характеризуються порушенням Th2- імунної системи. Цитокіни Th2-типу підвищуються при алергічному запаленні, тоді як відбувається зниження регуляції імунної відповіді Th1-типу та споріднених цитокінів, зокрема інтерферон- γ . Останній є сильним індуктором індоламіну 2,3-діоксигенази-1 (indoleamine 2,3-dioxygenase-1), який розкладає незамінну амінокислоту триптофан як частину антипроліферативної стратегії імунокомпетентних клітин, щоб зупинити ріст інфікованих та злоякісних клітин, а також Т-клітини, щоб уникнути надмірної активації імунної системи. Підвищені рівні триптофану в сироватці крові були зареєстровані у пацієнтів з пилковою алергією порівняно зі здоровими донорами крові. Крім того, вищі базові концентрації триптофану були пов'язані з поганою відповіддю на специфічну імунотерапію (SCIT) [13].

Відомо, що триптофан є попередником серотоніну. Порушення в ланцюгу метаболізму триптофану з різних причин може вплинути на утворення серотоніну як на периферії, так і в ЦНС, що може ймовірно робити внесок в розвиток афективних станів, пов'язаних з цими патологіями.

Результати інших досліджень підкреслюють ймовірну роль серотоніну в розвитку БА, опосередковану через 5-HT₂ рецептори серотоніну, і те, що агоністи цих рецепторів можуть бути ефективними щодо терапії БА [26].

Низка останніх досліджень, насправді, продемонстрували кореляцію між дефіцитом вітаміну D і психічними захворюваннями. Було знайдено рецептор вітаміну D, який опосередковує багато його біологічних дій у всьому організмі, зокрема й в ЦНС. Дефіцит вітаміну D часто

зустрічається у пацієнтів з серйозними психічними захворюваннями: депресією, шизофренією і нейрокогнітивними розладами. Біологічний механізм взаємозв'язку гіповітамінозу D та психічних захворювань, швидше за все, пов'язаний з дією вітаміну D на регуляцію запальних та імуніологічних процесів, які, зі свого боку, можуть діяти як медіатори або модулятори для розвитку клінічних симптомів та/або відповіді на лікування [3].

Водночас дані щодо участі вітаміну D в розвитку афективних розладів можуть відрізнятися залежно від окремо взятих факторів. Так, у дослідженні L.J. Black et al. (2015) було встановлено, що збільшення в сироватці крові вітаміну D на 10 нмоль/л було пов'язано зі зниженням лише на 8% у рейтингових показниках депресії в осіб чоловічої статі, але не знайдено істотного зв'язку з симптомами тривоги та стресу [2]. Однак помірну зворотну залежність між рівнями вітаміну D у сироватці крові та депресією спостерігали в осіб похилого віку в іншому дослідженні [15].

Метааналіз доцільності додавання вітаміну D при БА у дітей для зменшення нападів астми засвідчив відсутність будь-якого захисного ефекту на перебіг БА (докази з низьким або середнім рівнем достовірності) [18]. Водночас інший метааналіз продемонстрував, що низький рівень вітаміну D пов'язаний з вищим ризиком несприятливих наслідків у хворих на пневмонію [34].

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

У нашому дослідженні виявлено, що рівень вітаміну D₃ в сироватці крові у хворих дітей з пульмонологічною патологією складав 21,2±7,5 нг/мл і практично не відрізнявся від дітей контрольної групи, де його рівень складав 21,3±9,7 нг/мл. Однак в загальному спостерігалась його нижча концентрація в осіб жіночої статі (18,4±4,9 нг/мл) порівняно з чоловічою статтю (22,1±9,0 нг/мл), що мало значущу різницю (95% ДІ, 0,3-7,0 нг/мл, $p < 0,03$).

Неочікувані результати ми також отримали під час дослідження рівнів вітаміну D₃ в окремих категоріях хворих, що може свідчити про його специфічну роль в розвитку психоемоційних порушень при цих патологіях (рис. 2).

Рівень вітаміну D₃ був неочікувано найвищим саме у хворих на БА, склавши 26,1±8,1 нг/мл, і був достовірно вищим порівняно з дітьми контрольної групи, у яких складав 21,3±9,7 нг/мл (95% ДІ, 0,2-9,4 нг/мл, $p < 0,04$). Рівень вітаміну D₃ в сироватці крові у хворих дітей на СР, навпаки, був найнижчим - 17,2±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 D₃ практично не відрізнявся від дітей контрольної групи (табл. 2).

Порівнюючи показники вітаміну D у дітей залежно від нозологічної форми захворювання, виявлено, що у хворих на БА рівень вітаміну D₃ був значуще вищим по-

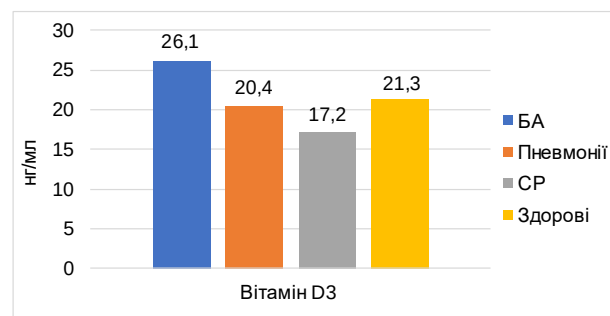


Рис. 2. Середній рівень вітаміну D₃ в сироватці крові дітей з пульмонологічною патологією.

Таблиця 2. Рівні вітаміну D₃ у дітей з пульмонологічною патологією та дітей контрольної групи.

	Вітамін D ₃ (нг/мл)			
	n	M±s	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		

рівняно з хворими на пневмонії (95% ДІ, 1,8-9,5 нг/мл, $p < 0,004$) та порівняно з хворими на СВДДС (95% ДІ, 5,5-12,3 нг/мл, $p < 0,0001$). У хворих на СВДДС рівень вітаміну D₃ був значуще нижчим порівняно з хворими на пневмонії (95% ДІ, 0,3-6,1 нг/мл, $p < 0,03$), що відображено в таблиці 2.

Існують припущення, що при БА недостатній рівень або дефіцит вітаміну D призводить до підвищення запалення дихальних шляхів [21]. У зв'язку з цим очікувано, що низькі рівні вітаміну D можуть бути фактором погіршення перебігу БА. І дійсно, у дослідженні Q. Kang et al. (2018) низькі рівні вітаміну D в сироватці крові дітей з астмою були пов'язані зі збільшенням частоти гострих астматичних нападів [22]. В іншому спостереженні ризик розвитку астми в дітей з дефіцитом вітаміну D був у 6,3 рази вищий, ніж у дітей з нормальним рівнем вітаміну D [8].

У нашому дослідженні навпаки спостерігали збільшення рівнів вітаміну D у хворих на БА порівняно з контрольною групою дітей, а також порівняно з хворими на пневмонію та СР. Ми не досліджували взаємозв'язок між цими рівнями вітаміну та частотою нападів БА.

Вплив вітаміну D на можливий розвиток афективних станів у дітей з різними респіраторними патологіями також є суперечливим і може залежати як від окремо взятої патології, так і від генетичних, расових, вікових та екологічних чинників. Так, в рандомізованому контрольному дослідженні не вдалося продемонструвати вплив добавок вітаміну D на самооцінку депресії у підлітків, однак батьки дітей, які відвідували дитячий дошкільний заклад, повідомили про зменшення деп-

ресивних симптомів наприкінці дослідження [24]. Дослідження Bin Han et al. (2018) показало, що низький рівень вітаміну D у сироватці крові дітей та підлітків, які перебувають на діалізі, пов'язано із розвитком у них занепокоєння [14].

У нашому дослідженні значуще низький рівень вітаміну D спостерігали лише у хворих на СР дихальної системи, що може свідчити про залучення вітаміну D в їхній розвиток через окремі механізми. Зокрема потребує дослідження взаємозв'язок між вітаміном D та обміном нейромедіаторів, які можуть бути залучені в розвиток СР. Так, у хворих з СР поряд з низьким рівнем вітаміну D паралельно спостерігався і знижений рівень серотоніну, однак явного кореляційного зв'язку між ними ми не знайшли. Це може вказувати на непрямий вплив вітаміну D на обмін серотоніну або взагалі мати окремий механізм впливу на розвиток СР без прямої залежності з серотоніном, що потребує подальших досліджень. В той же час поряд з низьким рівнем серотоніну у хворих на БА спостерігалось навпаки збільшення рівнів вітаміну D. Такі дані можуть свідчити про неоднакові механізми впливу вітаміну D на виникнення афективних розладів у дітей на різні респіраторні захворювання.

Було встановлено, що одна з активних форм вітаміну D, а саме 1,25-дигідроксивітамін D, індукує експресію триптофангідроксилази-2 (TPH2), одного з ферментів, що 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, підвищуючи рівень серотоніну в ЦНС. Такі дані можуть підтверджувати, що вітамін D може сприяти покращенню емоційно-поведінкової патології в результаті регуляції серотонінергічної нейротрансмісії [31].

Враховуючи отримані дані, які вказують на можливий взаємозв'язок між концентраціями серотоніну, ГАМК і вітаміну D3 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. 3) вказує на прямий зворотній зв'язок між концентраціями в сироватці крові серотоніну і збільшенням тяжкості депресії за шкалою CDI в обстежених дітей з пульмонологічною патологією.

Аналіз діаграми показав особливості взаємозв'язку між серотоніном і даними шкали CDI. Рівняння регресії $y = -0,5073x + 36,939$ вказує на зворотній зв'язок між серотоніном і ступенем тяжкості депресії за шкалою CDI. Коефіцієнт детермінації $R^2=0,2564$ показує, що в 25,6% випадків зміни концентрації серотоніну призводить 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

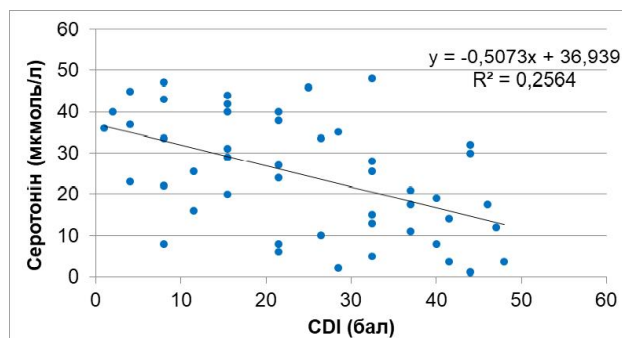


Рис. 3. Взаємозв'язок між концентрацією в сироватці крові серотоніну і тяжкістю депресії за шкалою CDI у дітей з респіраторною патологією.

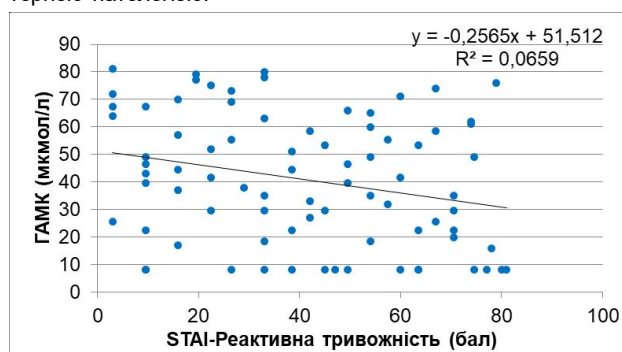


Рис. 4. Взаємозв'язок між концентрацією в сироватці крові ГАМК та тяжкістю реактивної тривоги за шкалою Спілберга-Ханіна (STAI).

серотоніном та тяжкістю депресії за шкалою CDI помірний і зворотний.

Залежно від нозологічної патології подібний взаємозв'язок між серотоніном і ступенем тяжкості депресії за шкалою CDI було виявлено у хворих на БА і СВДДС.

Так, у хворих на БА, незважаючи на невелику вибірку, спостерігався сильний і зворотній зв'язок між рівнями серотоніну та ступенем тяжкості депресії за шкалою CDI, де розрахований коефіцієнт кореляції r становить $-0,77$ (95% ДІ для r , $-0,9668$ до $-0,0233$, $p<0,022$), рівняння регресії $y = -0,7678x + 7,0251$, де коефіцієнт детермінації $R^2=0,6068$. У хворих на СВДДС спостерігали помірний і також зворотній зв'язок між рівнями серотоніну та ступенем тяжкості депресії за шкалою CDI, де розрахований коефіцієнт кореляції r становить $-0,55$ (95% ДІ для r , $-0,7678$ до $-0,2198$, $p<0,001$), рівняння регресії $y = -0,5528x + 23,301$, де коефіцієнт детермінації $R^2=0,3052$. Значущого кореляційного зв'язку між цими показниками у хворих на пневмонії знайдено не було.

Низка досліджень доводить, що тривожні розлади виникають через дисфункцію модуляції мозкових ланцюгів, які регулюють емоційні реакції на потенційно загрозливий подразник. Вважають, 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. Ґрунтовне досліджен-

ня нейробиологічних 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 [27].

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. Зазначена діаграма лінійної регресії (рис. 4) вказує на прямий зворотній зв'язок між концентраціями в сироватці крові ГАМК і збільшенням тяжкості реактивної тривоги за шкалою STAI в усіх обстежених дітей з пульмонологічною патологією.

Аналіз діаграми показав 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 за шкалою STAI. Коефіцієнт детермінації $R^2=0,0659$ показує, що в 6,6% випадків зміни концентрації ГАМК призводить до зміни (зростання) балів за шкалою STAI. 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 за шкалою STAI значуще слабкий і зворотній.

У результаті дослідження за групами хворих з окремими респіраторними патологіями подібний взаємозв'язок між ГАМК і ступенем тяжкості реактивної тривоги за шкалою STAI було виявлено також у хворих на СВДДС. Так, у хворих на СВДДС спостерігали помірний і зворотній зв'язок між рівнями ГАМК та ступенем тяжкості ситуаційної тривоги за шкалою STAI, де розрахований коефіцієнт кореляції r становить $-0,42$ (95% ДІ для r , $-0,6871$ до $-0,0657$, $p<0,01$), рівняння регресії $y = -0,4255x + 22,076$, де коефіцієнт детермінації $R^2=0,1815$.

Щодо хворих на БА, то у цієї категорії хворих спостерігались кореляційні зв'язки ГАМК, пов'язані саме з депресивною симптоматикою, а не з тривогою. Виявлений 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 $0,9668$, $p<0,02$), рівняння регресії $y = 0,7673x + 0,9496$, де коефіцієнт детермінації $R^2=0,5963$. Такий зв'язок може свідчити про залучення ГАМК поряд з серотоніном в розвиток депресивної симптоматики у хворих на БА в синергічній дії. Зниження серотоніну може призводити до зниження рівнів ГАМК і навпаки. Ця залежність також простежується в іншій кореляції - між ГАМК та тяжкістю депресії за шкалою CDI. Виявлений сильний і зворотній кореляційний зв'язок між рівнями ГАМК та ступенем тяжкості депресії за шкалою CDI, де розрахований коефіцієнт кореляції r становить $-0,85$ (95% ДІ для r , $-0,9794$ до $-0,2579$, $p<0,006$), рівняння регресії $y = -0,8545x + 7,4182$, де коефіцієнт детермінації $R^2=0,7302$. Ці дані також підтверджують, що збільшення балів за шкалою CDI, тобто поглиблення депресії, призводить до зниження концентрації ГАМК у хворих на БА.

Отримані нами дані можуть мати певне підтвердження в окремих спостереженнях. В одному з мета-аналізів надано докази значення ГАМК при депресії та підкреслено важливість дисбалансу гальмівної та збуджувальної систем у пацієнтів з розладами настрою. Залишається з'ясувати, чи можуть бути рівні ГАМК корисні в клінічній практиці [30].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Гіпервентильаційний синдром складає основу соматоформної вегетативної дисфункції дихальної системи у дітей і часто виникає на ґрунті тривожних і депресивних порушень.

2. Загальний рівень серотоніну в крові у хворих був майже вдвічі нижчим порівняно з контрольною групою дітей (95% ДІ, $0,27 - 0,73$ мкмоль/л, $p<0,0001$), але найнижчий рівень його визначався у хворих на БА (95% ДІ, $0,40 - 0,93$ мкмоль/л, $p<0,0001$) та СР (95% ДІ, $0,32 - 0,82$ мкмоль/л, $p<0,0001$).

3. Значуще низький рівень вітаміну D спостерігали у хворих на СВДДС порівняно з дітьми контрольної групи (95% ДІ, $0,2 - 8,0$ нг/мл, $p<0,04$), хворими на пневмонії (95% ДІ, $0,3 - 6,1$ нг/мл, $p<0,03$) та БА (95% ДІ, $5,5 - 12,3$ нг/мл, $p<0,0001$).

4. Виявлений чіткий помірний і зворотній взаємозв'язок між рівнем в сироватці крові серотоніну і ступенем тяжкості депресії за шкалою CDI (95% ДІ для r , $-0,6953$ до $-0,2510$, $p<0,0001$), зокрема сильний і зворотній при БА (95% ДІ для r , $-0,9668$ до $-0,0233$, $p<0,022$) та помірний і зворотній при СВДДС (95% ДІ для r , $-0,7678$ до $-0,2198$, $p<0,001$).

5. Не виявлено явної різниці в концентраціях ГАМК між хворими всіх трьох груп. Однак у хворих на респіраторні патології встановлено слабкий і зворотній взаємозв'язок між рівнями ГАМК та вираженістю реактивної тривоги за шкалою STAI (95% ДІ для r , $-0,4543$ до $-0,0332$, $p<0,012$), зокрема у хворих на СВДДС (95% ДІ для r , $-0,6871$ до $-0,0657$, $p<0,01$).

6. Для СВДДС, асоційованих з депресією, характерним було зниження рівня серотоніну без прямого залучення ГАМК, тоді як при БА спостерігалось синергічне залучення обох медіаторів (95% ДІ для r , $0,0233$ до $0,9668$, $p<0,02$). При СВДДС, асоційованих з тривогою, спостерігалась тенденція до зниження рівнів ГАМК, особливо при реактивній тривожності, і відсутність її залучення при БА. У хворих на пневмонії не спостерігалось явного порушення обох нейротрансмітерів.

Подальші дослідження цих порушень залежно від факторів їх виникнення, клінічних проявів, генетичних чинників, супутньої патології може дозволити диференційовано підходити до діагностики та лікування цих патологій з таргетним впливом на ті процеси, які їх викликають. Це може підвищити як ефективність, так і безпечність майбутнього лікування дітей та профілактику хронічний перебіг цих порушень.

Список посилань - References

- [1] Akpinar, Ş., & Gezmen Karadag, M. (2022). Vitamin D Important in Anxiety or Depression? What Is the Truth? *Current Nutrition Reports*, 11, 675-681. <https://doi.org/10.1007/s13668-022-00441-0>
- [2] Black, L. J., Jacoby, P., Allen, K. L., Trapp, G. S., Hart, P. H., Byrne, S. M., ... & Oddy, W. H. (2014). Low vitamin D levels are associated with symptoms of depression in young adults. *Aust N Z J Psychiatry*, 48(5), 464-71. <https://doi.org/10.1177/0004867413512383>
- [3] Cuomo, A., & Fagioli, A. (2019). Vitamin D and Psychiatric Illnesses. *Vitamin D - UpDates*, 2(1), 3-10. <https://doi.org/10.30455/2611-2876-2019-01e>
- [4] Dafaue, L., Romero, D., Carpio, C., Barga, P., Quirce, S., Villasante, C., ... & Alvarez Sala, R. (2021). Psychodemographic profile in severe asthma and effect of emotional mood disorders and hyperventilation syndrome on quality of life. *BMC Psychol.*, 9(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s40359-020-00498-y>
- [5] Duka, K. D., & Yefanova, A. O. (2015). Особливості діагностики захворювань органів дихання у дітей на сучасному етапі [Features of the diagnosis of respiratory diseases in children nowadays]. *Здоров'я дитини - Child's Health*, 8(68), 27-30. <https://repo.dma.dp.ua/671/>
- [6] Del Giacco, S. R., Cappai, A., Gambula, L., Cabras, S., Perra, S., Manconi, P. E., ... & Pinna F. (2016). The asthma-anxiety connection. *Respiratory Medicine*, 120, 44-53. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.09.014>
- [7] Dudeney, J., Sharpe, L., Jaffe, A., Jones, E. B., & Hunt, C. (2017). Anxiety in youth with asthma: A meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.*, 52(9), 1121-1129. <https://doi.org/10.1002/ppul.23689>
- [8] Esfandiari, N., Alaei, F., Fallah, S., Babaie, D., & Sedghi, N. (2016). Vitamin D deficiency and its impact on asthma severity in asthmatic children. *Italian Journal of Pediatrics*, 42, 108. <https://doi.org/10.1186/s13052-016-0300-5>
- [9] Gomes, F. I. F., Aragao, M. G. B., Bezerra, M. M., & Chaves, H. V. (2019). GABAergic transmission and modulation of anxiety: A review on molecular aspects. *Brazilian Journal of Biological Sciences*, 6(12), 9-16. <https://doi.org/10.21472/bjbs.061202>
- [10] Greben, N. F. (2007). *Психологические тесты для профессионалов [Psychological tests for professionals]*. Минск-Минск, Современная школа - Modern school, 496.
- [11] Gruber, C., Lehmann, C., Weiss, C., & Niggemann, B. (2012). Somatoform respiratory disorders in children and adolescents - proposals for a practical approach to definition and classification. *Pediatr Pulmonol.*, 47(2), 199-205. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.21533>
- [12] Galic, K., Dodaj, A., Corluca-Cerkez, V., Lasic, V., Pejic, R., Simic, J., & Vukojevic, M. (2019). Study of depression and anxiety in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Psychiatria Danubina*, 31(1), 112-117.
- [13] Gostner, J. M., Becker, K., Kofler, H., Strasser, B., & Fuchs D. (2016). Tryptophan Metabolism in Allergic Disorders. *Int Arch Allergy Immunol.*, 169, 203-215. <https://doi.org/10.1159/000445500>
- [14] Han, B., Zhu, F.-X., Yu, H.-F., Liu S., & Zhou J.-L. (2018). Low serum levels of vitamin D are associated with anxiety in children and adolescents with dialysis. *Sci Rep.*, 8(1), 5956. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24451-7>
- [15] Imai, C. M., Halldorsson, T. I., Eiriksdottir, G., Cotch, M. F., Steingrimsdottir, L., Thorsdottir, I., Launer, L. J., Harris, T., Gudnason, V., & Gunnarsdottir, I. (2015). Depression and serum 25-hydroxyvitamin D in older adults living at northern latitudes - AGES-Reykjavik study. *J Nutr Sci.*, 4, 37. <https://doi.org/10.1017/jns.2015.27>
- [16] Kouba, B. R., Camargo, A., Gil-Mohapel, J., & Rodrigues, A. L. S. (2022). Molecular Basis Underlying the Therapeutic Potential of Vitamin D for the Treatment of Depression and Anxiety. *Int. J. Mol. Sci.*, 23, 7077. <https://doi.org/10.3390/ijms2313707>
- [17] Kovacs, M. (1992). *The Children's Depression Inventory*. NY: North Tonawanda, USA: Multi-Health Systems.
- [18] Kumar, J., Kumar, P., Goyal, J. P., Thakur, C., Choudhary, P., Meena, J., ... & Gupta, A. (2022). Vitamin D supplementation in childhood asthma: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *ERJ Open Res.*, 8(1), 00662-2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00662-2021>
- [19] Kowalchuk, A., Gonzalez, S. J., & Zoorob, R. J. (2022). Anxiety Disorders in Children and Adolescents. *Am Fam Physician*, 106(6), 657-664.
- [20] Kurlansik, S. L., & Maffei, M. S. (2015). Somatic Symptom Disorder. *Am Fam Physician.*, 93(1), 49-54. <https://www.aafp.org/afp/2016/0101/p49.pdf>
- [21] Khan, A. M., Khan, S., Saleem, D. M., Khan, F., Abbas, U., & Siraj S. (2020). Serum vitamin D status in children of bronchial asthma. *Rawal Med J.*, 45, 607-610.
- [22] Kang, Q., Zhang, X., Liu, S., & Huang, F. (2018). 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. *Exp Ther Med.*, 15(1), 727-732. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5436>
- [23] Liu, Y., Zhao, J., Fan, X., & Guo, W. (2019). Dysfunction of Serotonergic and Noradrenergic Systems and Somatic Symptoms in Psychiatric Disorders. *Front. Psychiatry*, 10, 286. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00286>
- [24] Libuda, L., Timmesfeld, N., Antel, J., Hirtz, R., Bauer, J., Fuhrer, D., ... & Focke, M. (2020). Effect of vitamin D deficiency on depressive symptoms in child and adolescent psychiatric patients: results of a randomized controlled trial. *European Journal of Nutrition*, 59(8), 3415-3424. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02176-6>
- [25] Mohapatra, S., Deo, S. J. K., Satapathy, A., & Rath, N. (2014). Somatoform Disorders in Children and Adolescents. *German J Psychiatry*, 17(1), 19-24. <https://doi.org/10.4236/psych.2014.514173>
- [26] Nau, Jr. F., Miller, J., Saravia, J., Ahlert, T., Yu, B., Happel, K. I., Cormier, S. A., & Nichols, C. D. (2015). Serotonin 5-HT₂ receptor activation prevents allergic asthma in a mouse model. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.*, 308(2), 191-198. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00138.2013>
- [27] Nuss, P. (2015). Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 165-175. <https://doi.org/10.2147/NDT.S58841>
- [28] Ochoa-de la Paz, L. D., Gullias-Canizo, R., Ruiz-Leyja, E. D. A., Sanchez-Castillo, H., & Parodi J. (2021). The role of GABA neurotransmitter in the human central nervous system, physiology, and pathophysiology. *Rev Mex Neuroci.*, 22(2), 67-76.
- [29] Пупа, Л., Лисытсія, Ю., Свістільник, Р., Римша, С., & Керничний, В. (2020). Депресія в структурі соматоформних розстройств у дітей, її значення, роль серотоніна і триптофану в виникненні цих порушень [Depression in the structure of somatoform disorders in children, its significance, the role of serotonin and tryptophan in the emergence of these disorders]. *Georgian medical news*, 303, 142-148.
- [30] Romeo, B., Choucha, W., Fossati, P., & Rotge, J.-Y. (2018). Meta-analysis of central and peripheral γ-aminobutyric acid levels in patients with unipolar and bipolar depression. *J Psychiatry Neurosci.*, 43(1), 58-66. <https://doi.org/10.1503/>

- jpn.160228
- [31] Sabir, M. S., Haussler, M. R., Mallick, S., Kaneko, I., Lucas, D. A., Haussler, C. A., ... & Jurutka, P. W. (2018). 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. *Genes & Nutrition*, 13, 19. <https://doi.org/10.1186/s12263-018-0605-7>
- [32] Vidotto, L. S., de Carvalho, C. R. F., Harvey, A., & Jones, M. (2019). Dysfunctional breathing: what do we know? *Bras Pneumol.*, 45(1), 20170347. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20170347>
- [33] Van Dixhoorn, J., & Duivenvoorden, H. J. (1985). Efficacy of Nijmegen Questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome. *J Psychosom Res.*, 29(2), 199-206. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(85\)90042-x](https://doi.org/10.1016/0022-3999(85)90042-x)
- [34] Wang, Y. M., Tang, C., Che, M., Wang, X., & Li, A. (2017). Prognostic value of vitamin D in patients with pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 16(9), 2267-2273. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v16i9.31>

PSYCHOEMOTIONAL DISORDERS ASSOCIATED WITH PULMONARY PATHOLOGY IN CHILDREN, THE ROLE OF SEROTONIN, GABA AND VITAMIN D IN THE PATHOGENESIS OF THESE DISORDERS

Nevoia M. V.

Annotation. The present work aims to study psychoemotional disorders and somatoform autonomic dysfunction of the respiratory system in children-patients of the pulmonology department and to understand how serotonin, GABA, and vitamin D metabolism disorders contribute to their onset. The study involved 90 children with bronchial asthma (BA), community-acquired pneumonia, and somatoform autonomic dysfunction of the respiratory system (SADRS) aged 11,6±3,3 years, and 30 healthy children of the control group. The children's depression inventory of M. Kovacs and Spielberger-Khanin was used to diagnose depression and anxiety. ELISA method was used to test blood serum for serotonin and vitamin D, and high-performance liquid chromatography to measure GABA levels. Probability was estimated using the t-test and construction of a 95% confidence interval (CI) for the difference in means, as well as correlation and regression analysis methods. In general, the level of serotonin in patients was lower compared to the control group (95% CI, 0,27 - 0,73 μmol/l, p<0,0001). The lowest level of serotonin was found in patients with BA (95% CI, 0,40 - 0,93 μmol/l, p<0,0001) and SADRS (95% CI, 0,32 - 0,82 μmol/l, p<0,0001) compared to the control group (95% CI, 0,2 - 8,0 ng/ml, p<0,04). Overall, a moderate and inverse correlation between serotonin levels and the severity of depression was found on the M.Kovacs scale where r -0,50 (p<0,0001), a strong and inverse correlation in patients with BA r -0,77 (p<0,022), and a moderate and inverse correlation r -0,55 (p<0,001) in patients with SADRS. A weak and inverse correlation was found between GABA levels and reactive anxiety on the Spielberger-Khanin scale, where r -0,25 (p<0,012) and a moderate and inverse correlation in patients with SADRS, where r -0,42 (p<0,01). Serotonin can play a key role in the development of anxiety and depressive disorders in children with respiratory pathologies. A low level of vitamin D in patients with SADRS may contribute to the development of the pathology. The correlation between the levels of GABA and the severity of reactive anxiety in general and in patients with SADRS, in particular, may suggest the indirect involvement of GABA in the development of anxiety.

Keywords: bronchial asthma, pneumonia, somatoform disorders, children, vitamin D, neurotransmitters.
