

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ЛЬВІВСЬКИЙ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ДРОБЧАК МАРТА ІГОРІВНА

УДК: 6.16.85+616.89.)]-053.2.-056.7

ДИСЕРТАЦІЯ
**НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ РОЗВИТКУ У ДІТЕЙ
ІЗ РІЗНОМАНІТНОЮ СПАДКОВОЮ ПАТОЛОГІЄЮ**

Галузь знань: 22 – охорона здоров'я

Спеціальність: 228 – педіатрія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____М.І. Дробчак

Науковий керівник:

Кеч Наталія Романівна,

докторка медичних наук, професорка

Львів – 2025

АНОТАЦІЯ

Дробчак М.І. Нейропсихологічні порушення розвитку у дітей із різноманітною спадковою патологією. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 - педіатрія. - Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2025.

Аналіз сучасної ситуації демонструє, що розлади нейророзвитку є одним із найпоширеніших проявів спадкової патології, охоплюючи 1–3% популяції. Ці розлади проявляються різними клінічними феноменами та, у більшості випадків, призводять до інвалідизації в ранньому дитячому віці. Спільною рисою таких розладів є виявлені в ранньому віці порушення адаптивної поведінки, які характеризуються недостатнім розвитком когнітивних здібностей, емоційно-вольової сфери, мови, моторики та загального розвитку особистості.

Розлади нейророзвитку значною мірою впливають на якість життя пацієнта, його сім'ї та суспільства в цілому. Близько 75% пацієнтів з такими порушеннями потребують соціальної та освітньої підтримки протягом усього життя. Медичні втручання на ранньому етапі зосереджені на забезпеченні розвитку дітей віком до 4 років із порушеннями розвитку або ризиком їх виникнення. Особливу увагу приділяють підтримці батьків і розвитку їхньої компетентності для створення умов, що сприяють соціальній інклюзії дітей.

Рання діагностика порушень розвитку, детекція або виключення спадкових синдромів та застосування вчасної корекції є ключовими заходами, спрямованими на досягнення гармонійного розвитку. Особливістю таких дітей є необхідність спеціального оточення та умов для адаптації, але одночасно важливим є спілкування з ровесниками з нормативним розвитком. Баланс цих аспектів є основою успішної соціалізації.

Мета дисертаційного дослідження полягала у вдосконаленні методів

діагностики порушеного нейропсихологічного розвитку у дітей з різноманітною спадковою патологією.

Було обстежено 70 дітей із різноманітною спадковою патологією віком від 1 до 7 років та 32 дітей контрольної групи того ж віку без фенотипічних ознак спадкової патології. Батькам усіх дітей було проведено анкетування для оцінки психологічних особливостей їх нащадків в умовах медико-генетичного центру ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» (м. Львів, вул. Лисенка, 31-а). Діти, у яких діагностована різноманітна спадкова патологія, були розділені на 3 групи: хромосомна патологія (21 дитина), мікроделеційні синдроми (21 дитина) та моногенна патологія (28 дітей). Серед обстежених дітей було 40 (57,14%) хлопчиків та 30 (42,86%) дівчаток. Контрольна група складалася з 12 хлопчиків (37,50%) і 20 дівчаток (62,50%).

Під час проведення дослідження було застосовано наступні методи: анкетне опитування, цитогенетичні та молекулярно-генетичні дослідження, метод ультразвукової діагностики, огляд вузькопрофільних фахівців, біохімічні методи обстеження.

На першому етапі дослідження була здійснена комплексна емпірична оцінка психологічних характеристик у дітей із різноманітною спадковою патологією, яка включала оцінку параметрів орієнтації у дітей (вивчення когнітивних, адаптивних та сенсомоторних реакцій соціальної взаємодії, мовленнєвих здібностей та емоційно-вольової сфери), порівняльний аналіз комунікативних та поведінкових навичок, спрямований на визначення специфічних рис взаємодії та адаптації.

Зокрема, комплексна психологічна характеристика дітей із різноманітною спадковою патологією продемонструвала достовірні відмінності в розподілі генотипів у групах дітей із хромосомною, мікроделеційною та моногенною патологією порівняно з контролем ($p < 0,001$). У дітей з хромосомною патологією значно частіше порушена велика моторика (10 (9;14) балів проти 4 (4;6) бали у контрольній групі, $p < 0,001$), знижені мовленнєвий розвиток (3 (2;3) бали проти 0,5 (0;1) балів, $p < 0,001$), пізнавальні здібності (5 (4;6) балів проти 0 (0;1,25) балів, $p < 0,001$) та концентрація уваги (1 (1;2) бал проти 0,5 (0;1) балу контрольної групи,

$p=0,050$). Діти з мікрделеційними синдромами мали значні порушення великої моторики (12 (9;14) балів проти 4 (4;6) балів, $p<0,001$), мовлення (2 (2;3) бали у порівнянні з контрольною групою 0,5 (0;1) балів, $p<0,001$), рівноваги (4 (3;4) бали проти 2 (2;3,25) бали, $p=0,010$) та латералізації (2 (1;2) бали проти 3,5 (2;4) бали, $p=0,020$). У дітей з моногенними захворюваннями виявлено значні труднощі із зоровою реакцією (4 (4;6) бали проти 3 (2;4) балів у контрольній групі, $p<0,001$), чуттєвою реакцією (3 (2;4) бали в порівнянні з 2 (1;2) балами, $p<0,001$), мовленням, латералізацією та когнітивними здібностями, $p<0,001$. Реакція на слух у дітей з хромосомними (6 (5;8) балів) та мікрделеційними синдромами (5 (4;6) балів) була кращою, ніж у дітей контрольної групи (4 (4;4) бали, $p<0,01$), що може свідчити про порушення слухової орієнтації. Діти з хромосомними та мікрделеційними синдромами мають значно гірші навички наслідування (1 (1;2) бал та 1 (1;1) бал у порівнянні з контролем – 1 (0;1) бал, $p<0,05$) та експресію (по 1 (1;1) балу проти 1 (0;1) балу, $p<0,05$), що вказує на специфічні нейропсихологічні особливості їх розвитку.

На другому етапі проведено аналіз проявів соматичної патології у дітей із різноманітною спадковою патологією: дослідження особливостей ендокринних порушень, що передбачає оцінку функціонального стану ендокринної системи, включаючи відхилення у гормональному балансі; аналіз показників офтальмологічних показників (оцінка зору, структурних аномалій органу зору та асоційованих зорових функцій); вивчення своєрідності ортопедичних порушень (стан опорно-рухового апарату, виявлення вроджених та набутих скелетних аномалій).

У дітей із хромосомною патологією частіше виявляли ураження щитоподібної залози (33,33%) та ожиріння (23,81%) порівняно з моногенними захворюваннями (7,14%, $p<0,05$ та 10,71%, $p>0,05$, відповідно). Порушення росту були значно частішими у дітей із моногенною патологією (35,71%) порівняно з хромосомними (0%, $p<0,05$) та мікрделеційними синдромами (9,52%, $p<0,05$). У дітей із хромосомною патологією суттєво частіше зустрічаються дисморфічні ознаки очей (42,86%) у порівнянні з дітьми із моногенною патологією (14,29%, $p<0,05$), тоді як аномалії переднього сегмента ока більш характерні для дітей із моногенними

захворюваннями (28,57%), ніж для дітей із хромосомною патологією (0%, $p < 0,05$).
Порушення рефракції поширені у всіх групах (38,10-39,29%, $p > 0,05$), а патологія сітківки та зорового нерва виявлена лише при моногенних синдромах (10,71%).
Порушення окорухового апарату дещо частіше зустрічаються при хромосомних та мікрodelеційних синдромах (19,05%), тоді як при моногенних патологіях їх частота нижча (7,14%, $p > 0,05$).

Серед ортопедичних порушень у дітей з різноманітною спадковою патологією найчастіше зустрічалися аномалії розвитку кісток та суглобів, деформація хребта, кінцівок, проте не виявлено достовірної різниці між цими показниками у дітей трьох досліджуваних груп ($p > 0,05$). Найвищий відсоток ортопедичних порушень категорії аномалій розвитку кісток і суглобів спостерігається при моногенній патології дітей: 46,43 [28,62-64,72] % випадків. Деформації кінцівок найчастіше зустрічались у дітей із мікрodelеційними патологіями: 23,81% [8,50-43,84] %, деформації хребта – у дітей з хромосомною патологією – у 33,33 [15,28-54,39] % випадків.

На третьому етапі було проаналізовано результати інструментальних і біохімічних методів дослідження у дітей із різноманітною спадковою патологією. При ультразвуковому дослідженні (УЗД) внутрішніх органів у дітей збільшення розмірів печінки найчастіше діагностується у пацієнтів з моногенною патологією (60,71%), що в 1,82 рази перевищує частоту при хромосомних (33,33%, $p > 0,05$) та в 2,12 рази – при мікрodelеційних синдромах (28,57%, $p < 0,05$). Достовірно частіше зміни щитоподібної залози при УЗД виявляються у дітей із хромосомною патологією (33,33%) порівняно з моногенними (7,14%, $p < 0,05$) синдромами. Практично чверть (23,81 %) дітей з мікрodelеційними синдромами мали зміни в щитоподібній залозі, достовірної різниці з іншими групами не виявлено ($p > 0,05$). Проведення ЕхоКГ у дітей зі спадковими захворюваннями є необхідним для раннього виявлення можливих порушень та запобігання ускладненням. Малі аномалії серця, такі як аномалії розвитку клапанів або хорд, зустрічаються з частотою від 25,00% до 33,33% у різних групах, без статистично значущих відмінностей між ними. Великі аномалії (дефекти міжшлуночкової перегородки або коарктація аорти) спостерігаються рідше, з частотою від 4,76% до 19,05%, також без достовірної різниці між групами.

Пацієнти з мікрделеційними синдромами мають найвищі значення креатиніну (Me (25%; 75%): 37 (34; 45) мкмоль/л), з діапазоном від Min 23 до Max 79 мкмоль/л), тоді як при моногенних захворюваннях вони найнижчі (34 (25,5; 34) мкмоль/л, діапазон 18–38 мкмоль/л), проте не виявлено достовірної різниці між групами ($p>0,05$). Рівень ТТГ є найвищим при хромосомній патології (4–8 мк МО/мл), середнім при мікрделеційних синдромах (3–6 мк МО/мл) і найнижчим при моногенних захворюваннях (2–5 мк МО/мл), що відображає різний ризик ендокринних порушень у цих групах, проте не виявлено достовірної різниці ($p>0,05$). Аналіз даних за допомогою кореляційного аналізу дозволив встановити взаємозв'язок між результатами інструментальних та біохімічних досліджень і типами генетичних порушень, сприяючи вдосконаленню діагностичних та терапевтичних підходів.

Наступним етапом було дослідження взаємозв'язку між психологічними особливостями, соматичними порушеннями та даними параклінічних обстежень у дітей із різноманітною спадковою патологією. У підрозділах розглядаються специфічні особливості цих взаємозв'язків для мікрделеційних, моногенних та хромосомних порушень, що дозволяє глибше зрозуміти їх вплив на стан дитини. На даному етапі встановлено, що у дітей із мікрделеційною патологією наявність синдрому Прадера-Віллі підвищує велику моторику ($r=0,69$; $p<0,05$) та знижує чуттєву реакцію ($r=-0,61$; $p<0,05$). Синдром Ангельмана асоціюється з порушеннями моторики ($r=-0,54$; $p<0,05$) та підвищеною сенсорною чутливістю ($r=0,51$; $p<0,05$). Діти із синдромом Вільямса мають виражені когнітивні ($r=-0,55$; $p<0,05$) та соціальні порушення ($r=-0,50$; $p<0,05$). Дітям із мікрделеційною патологією з більш вираженими поведінковими особливостями діагноз встановлюють раніше, що підтверджується наявністю кореляційних зв'язків між аномаліями серцево-судинної системи та мануальними здібностями ($r=0,60$; $p<0,05$). Наявність великих аномалій серця асоціюється з гіршою концентрацією уваги ($r=-0,46$; $p<0,05$), що вказує на взаємозв'язок кардіологічних та нейрокогнітивних порушень. Мозочкові порушення мають значний вплив на рівновагу ($r=-0,49$; $p<0,05$), мануальні здібності ($r=0,55$; $p<0,05$) та зорову реакцію ($r=0,44$; $p<0,05$), що підтверджує їхню роль у моторній координації. Офтальмологічні патології впливають на когнітивний та соціальний

розвиток, зокрема порушення рефракції можуть бути пов'язані з особливостями мовлення та поведінки. Що стосується моногенної патології, то у дітей із нейрофіброматозом I типу виявлено значну мультисистемну дисфункцію, що підтверджується сильною зворотною кореляцією з реакцією на слух ($r=-0,79$; $p<0,05$), пізнавальними здібностями ($r=-0,78$; $p<0,05$), мовою ($r=-0,73$; $p<0,05$) та чуттєвою реакцією ($r=-0,69$; $p<0,05$). Патології рефракції достовірно корелюють із порушенням зорово-моторних функцій і соціальної взаємодії, зокрема негативний зв'язок спостерігається із зоровою реакцією ($r=-0,38$; $p<0,05$), мануальними здібностями ($r=-0,46$; $p<0,05$) та поведінкою ($r=-0,42$; $p<0,05$). У дітей із моногенною патологією наявність фенілкетонурії мала прямий вплив на пізнавальні здібності ($r=0,57$; $p<0,05$) та реакцію на слух ($r=0,44$; $p<0,05$). Порушення сітківки та зорового нерва асоціюються з негативним впливом на рівновагу ($r=-0,47$; $p<0,05$), мову ($r=-0,48$; $p<0,05$) та емоційну експресію ($r=-0,45$; $p<0,05$), що вказує на необхідність ранньої офтальмологічної корекції для покращення когнітивного та моторного розвитку.

На п'ятому етапі дисертаційного дослідження було розроблено моделі логістичної регресії, які демонструють високу прогностичну цінність для оцінки ризику когнітивних порушень у дітей з генетичними синдромами, особливо щодо пізнавальних здібностей та концентрації уваги. Встановлені предиктори охоплюють мультидисциплінарний спектр патологій, що підкреслює необхідність комплексного підходу до діагностики та ведення пацієнтів. Для підвищення точності прогнозування доцільно розширити модель, включивши додаткові клінічні маркери. Комплексний підхід до діагностики та корекції дозволяє ефективніше прогнозувати розвиток і планувати індивідуалізовані терапевтичні втручання. Цей підхід дозволяє створити цілісну картину здоров'я пацієнта, розуміючи взаємозв'язок між психологічними факторами, соматичною патологією та результатами параклінічних досліджень.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в практичну діяльність 5-ох дитячих лікувально-профілактичних установ м. Львова та Львівської області:

Центр дитячої медицини. Лікарня «ОХМАТДИТ»; «Бродівська ЦМЛ БМР ЛО»; медико-генетичний центр ДУ «Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України»;

Кафедра пропедевтики педіатрії та медичної генетики ЛНМУ імені Данила Галицького ; мережа медичних центрів «ВЕСЕЛКА».

Теоретичні положення дисертаційного дослідження використовуються у науковій роботі ДУ «Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України» та в навчальному процесі кафедри пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 7 наукових праць, з них 4 статей, 2 з яких у журналах, що індексуються в міжнародних науково-метричних базах Scopus, з них 1 в науковому закордонному виданні “*Biomedical and Pharmacology Journal*” (Impact Factor 2023: 0,66); 4 тез у збірниках наукових праць, матеріалах і тезах конференції.

Ключові слова: діти, психічне здоров'я, розлад нейрозвитку, тривожність, інтелектуальна недостатність, розлад аутистичного спектру, ожиріння, метаболічний синдром, гіпотиреоз, гени, хромосомна патологія, синдром Клайнфельтера, повноекзомне секвенування, орфанні хвороби, вродженні вади розвитку.

ABSTRACT

Drobchak M.I. Neuropsychological Developmental Disorders in Children with Various Hereditary Pathologies. – Qualification scientific work (manuscript form).

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 228 – Pediatrics. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2025.

The analysis of the current situation demonstrates that neurodevelopmental disorders are among the most common manifestations of hereditary pathology, affecting 1–3% of the population. These disorders are characterized by a variety of clinical phenomena and, in most cases, lead to disability at an early age. A common feature of such disorders is the early manifestation of impaired adaptive behavior, characterized by underdevelopment of cognitive abilities, emotional-volitional sphere, speech, motor skills, and overall personality development.

Neurodevelopmental disorders significantly impact the quality of life of patients, their families, and society as a whole. Approximately 75% of patients with such disorders require social and educational support throughout their lives. Early medical interventions focus on supporting children under the age of 4 with developmental disorders or at risk of developing them. Special attention is given to supporting parents and enhancing their competencies to create conditions that promote the social inclusion of children.

Early diagnosis of developmental disorders, detection or exclusion of hereditary syndromes, and timely correction are key measures aimed at achieving harmonious development. Such children require special environments and conditions for adaptation, but communication with typically developing peers remains crucial. Balancing these aspects forms the foundation for successful socialization.

The aim of the dissertation research was to improve diagnostic methods for impaired neuropsychological development in children with various hereditary

pathologies.

The study involved 70 children aged 1 to 7 years with various hereditary pathologies and 32 children in a control group of the same age without phenotypic signs of hereditary disorders. Parents of all children were surveyed to assess the psychological characteristics of their offspring at the Medical Genetics Center of the State Institution “Institute of Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” (Lviv, 31-a Lysenka Street). Children diagnosed with various hereditary pathologies were divided into three groups: chromosomal pathology (21 children), microdeletion syndromes (21 children), and monogenic pathology (28 children).

The following methods were used during the research: questionnaires, cytogenetic and molecular-genetic investigations, ultrasound diagnostics, specialist examinations, and biochemical studies.

At the first stage, a comprehensive empirical assessment of psychological characteristics was performed, which included evaluation of orientation parameters (cognitive, adaptive, and sensorimotor reactions, social interaction, speech abilities, and emotional-volitional sphere), as well as a comparative analysis of communicative and behavioral skills to identify specific interaction and adaptation traits.

A comprehensive psychological assessment demonstrated significant differences in genotype distribution among children with chromosomal, microdeletion, and monogenic pathologies compared to the control group ($p < 0.001$). Children with chromosomal pathologies showed significantly impaired gross motor skills (10 (9;14) points vs 4 (4;6) points in the control group, $p < 0.001$), reduced speech development (3 (2;3) points vs 0.5 (0;1) points, $p < 0.001$), cognitive abilities (5 (4;6) points vs 0 (0;1.25) points, $p < 0.001$), and concentration (1 (1;2) points vs 0.5 (0;1) points, $p = 0.050$).

Children with microdeletion syndromes had significant impairments in gross motor skills (12 (9;14) points vs 4 (4;6) points, $p < 0.001$), speech (2 (2;3) points vs 0.5 (0;1) points, $p < 0.001$), balance (4 (3;4) points vs 2 (2;3.25) points, $p = 0.010$), and lateralization (2 (1;2) points vs 3.5 (2;4) points, $p = 0.020$).

Children with monogenic diseases showed significant difficulties with visual

responses (4 (4;6) points vs 3 (2;4) points in controls, $p<0.001$), sensory responses (3 (2;4) points vs 2 (1;2) points, $p<0.001$), speech, lateralization, and cognitive abilities ($p<0.001$).

Children with chromosomal and microdeletion syndromes had better auditory responses (6 (5;8) points and 5 (4;6) points, respectively) compared to the control group (4 (4;4) points, $p<0.01$), indicating possible auditory orientation impairments. Moreover, imitation and emotional expression skills were significantly worse in children with chromosomal and microdeletion syndromes compared to controls ($p<0.05$).

At the second stage, the manifestations of somatic pathology were analyzed: the peculiarities of endocrine disorders (e.g., thyroid dysfunction), ophthalmological parameters (visual acuity, structural abnormalities), and orthopedic anomalies (skeletal and limb deformities) were studied.

Children with chromosomal pathology showed a higher incidence of thyroid disease (33.33%) and obesity (23.81%) compared to those with monogenic disorders (7.14%, $p<0.05$ and 10.71%, $p>0.05$, respectively). Growth disorders were more frequent in children with monogenic pathology (35.71%) compared to chromosomal (0%, $p<0.05$) and microdeletion syndromes (9.52%, $p<0.05$).

Among orthopedic issues, skeletal anomalies were most common in children with monogenic pathologies (46.43%), limb deformities in children with microdeletion syndromes (23.81%), and spinal deformities in children with chromosomal pathologies (33.33%).

At the third stage, instrumental and biochemical examination results were analyzed.

Hepatomegaly was most commonly observed in children with monogenic pathology (60.71%), while thyroid abnormalities on ultrasound were most common in chromosomal disorders (33.33%).

Small heart anomalies were observed in 25.00–33.33% of cases across groups, without significant differences. Large cardiac anomalies (e.g., VSD, coarctation) were less frequent (4.76–19.05%).

Children with microdeletion syndromes had the highest creatinine levels, while children with monogenic pathologies had the lowest, but the differences were not statistically significant. TSH levels were highest in children with chromosomal disorders and lowest in those with monogenic diseases.

A correlation analysis revealed links between psychological, somatic, and paraclinical findings, helping to refine diagnostic and therapeutic approaches.

For example, in microdeletion syndromes:

- Prader-Willi syndrome correlated with gross motor impairment ($r=0.69$; $p<0.05$) and reduced sensory responses ($r=-0.61$; $p<0.05$).
- Angelman syndrome correlated with impaired motor skills ($r=-0.54$; $p<0.05$) and increased sensory sensitivity ($r=0.51$; $p<0.05$).
- Williams syndrome correlated with significant cognitive ($r=-0.55$; $p<0.05$) and social impairments ($r=-0.50$; $p<0.05$).

Large cardiac anomalies were associated with poorer attention concentration ($r=-0.46$; $p<0.05$), and cerebellar disorders influenced balance, manual skills, and visual reactions.

Among monogenic disorders:

- Neurofibromatosis type I correlated with multisystem dysfunctions affecting hearing, cognitive abilities, speech, and sensory responses.
- Phenylketonuria had a positive impact on cognitive abilities and hearing responses.

Pathologies of the retina and optic nerve negatively influenced balance, speech, and emotional expression, emphasizing the importance of early ophthalmological correction.

At the final stage, logistic regression models were developed to predict the risk of cognitive impairment in children with genetic syndromes, highlighting the importance of a multidisciplinary diagnostic and therapeutic approach to achieve personalized interventions.

To enhance the accuracy of prediction, it is advisable to expand the model by including additional clinical markers. A comprehensive approach to diagnostics and

correction enables more effective prediction of development and planning of individualized therapeutic interventions. This strategy allows for the creation of a holistic view of the patient's health by understanding the interconnections between psychological factors, somatic pathology, and results of paraclinical investigations.

The results of the dissertation have been implemented in the practical activities of four pediatric healthcare institutions in Lviv and the Lviv region:

The Children's Medical Center, "OHMATDYT" Hospital; the Medical and Genetic Center of the State Institution "Institute of Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine";

The Department of Propaedeutics of Pediatrics and Medical Genetics of Danylo Halytsky Lviv National Medical University; and the network of medical centers "VESELKA".

The theoretical foundations of the dissertation research are utilized in the scientific work of the State Institution "Institute of Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" and in the educational process of the Department of Propaedeutics of Pediatrics and Medical Genetics of Danylo Halytsky Lviv National Medical University.

Publications. Seven scientific papers have been published on the topic of the dissertation, including four articles, two of which have been published in journals indexed in international scientific databases such as Scopus. One of the articles was published in the international scientific journal Biomedical and Pharmacology Journal (Impact Factor 2023: 0.66). Additionally, four abstracts were published in collections of scientific works, conference proceedings, and abstract books.

Keywords: children, mental health, neurodevelopmental disorder, anxiety, intellectual disability, autism spectrum disorder, obesity, metabolic syndrome, hypothyroidism, genes, chromosomal pathology, Klinefelter syndrome, whole-exome sequencing, orphan diseases, congenital malformations.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, опубліковані у наукових виданнях з індексацією

Scopus:

1. Drobchak M, Kitsera N, Kech N, Osadchuk Z, Bondarenko M, Kozovyi R. Neurodevelopmental Manifestations and Birth Defects in Prader-Willi Syndrome: Findings from a Study in Western Ukraine. *Biomedical and Pharmacology Journal*.2023;16(2):1101-1111. doi: 10.13005/bpj/2690 – (Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, самотійно зібрала частину клінічного матеріалу, провела статистичну обробку даних та аналіз результатів, підготувала матеріал до друку (Scopus).
2. Чайковська ГС, Дробчак МІ, Акопян ГР, Авраменко ІЮ, Безкоровайна ГМ, Тиркус МЯ, Війтович ІВ. Клінічний випадок рідкісного синдрому Сміт-Магеніса у новонародженої дитини. *Клінічна та профілактична медицина*. 2014;(6):85-91. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.6.2024.12> - (Особистий внесок:здійснено збір та первинну обробку даних , підготовлено текст статті та оформлено її відповідно до вимог наукового журналу та надано рекомендації щодо практичного використання результатів дослідження).

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

3. Drobchak M, Kech N. Neurodevelopmental Disorders in Children with Hereditary Diseases (Review of Literature, Clinical Case Report). *Lviv Clinical Bulletin*.2024;2(46):56-62. <https://doi.org/10.25040/lkv2024.02.056> - (Особистий внесок: сформульовано наукову проблему, виконано математичну обробку результатів, підготовлено текст статті та оформлено її до друку).
4. Дробчак М, Кеч Н. Особливості нейророзвиткових порушень у дітей із генетичними хромосомними аномаліями. *Львівський клінічний вісник*. 2024;3(47):38-43. doi: <https://doi.org/10.25040/lkv2024.03.038> - (Особистий внесок: здійснено теоретичне обґрунтування дослідження, сформульовано

наукову проблему, виконано математичну обробку результатів, підготовлено текст статті та оформлено її відповідно до вимог наукового журналу).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Дробчак МІ, Кеч НР, Лук'яненко НС, Війтович ІВ. Психологічні особливості дітей раннього віку із затримкою психічного розвитку та спектром аутистичних порушень. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "Імуногенетика та імунозалежні репродуктивні втрати". - Львів, Україна, 17 вересня 2020. 77 – 79 с.
6. Дробчак МІ. Спадкова патологія аутизму, діагностика та психологічна характеристика дітей з аутизмом. Матеріали ІІІ національного конгресу паліативної і хоспісної допомоги. - Київ, Україна, 9-10 жовтня 2020 р. (стендова доповідь). - *(Особистий внесок: проаналізовано результати дослідження, сформульовано висновки, підготовлено стенд до друку).*
7. Дробчак МІ, Кеч НР, Гнатейко ОЗ, Війтович ІВ. Вивчення ступеню затримки психомоторного розвитку у дітей з різноманітною хромосомною патологією. Матеріали міжнародної конференції "Innovative trends in science, practice and education". - Munich, Germany, 22 - 25 лютого 2022 р. 248- 253 с. doi: 10.46299/ISG.2022.I.VII - *(Особистий внесок: проведено відбір пацієнтів для психологічної діагностики, проведено аналіз результатів психологічної діагностики, узагальнено отримані результати).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

8. Кеч НР, Гнатейко ОЗ, Лук'яненко НС, Чайковська ГС, Дробчак МІ. Діагностика та лікування екозалежного зобу у дітей. VI international scientific and practical conference "Innovations technologies in science and practice", Haifa, Israel, 15.02-18.02.2022. p. 218-220. doi: 10.46299/ISG.2022.I.VI. - *(Особистий внесок: самостійно зібрала частину клінічного матеріалу, провела аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, ТЕРМІНІВ ...	19
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	27
1.1 Структура нейропсихологічних порушень розвитку у дитячому віці	27
1.2 Спадкова патологія причин порушеного розвитку у дітей	31
1.3 Хромосомна патологія при порушеному нейророзвитку.....	33
1.4 Мікрodelеційні синдроми при порушеному нейророзвитку	39
1.5 Моногенні захворювання при порушеному нейророзвитку	49
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	52
2.1 Загальна характеристика груп обстежених дітей	52
2.2 Методи дослідження	53
2.2.1 Анкетне опитування	53
2.2.2 Оцінка психологічного та когнітивного розвитку у дітей з порушеннями психомоторного розвитку.....	54
2.2.3 Методи генетичних обстежень.....	54
2.2.4 Використання інструментальних методів дослідження	57
2.2.5 Роль біохімічних методів обстеження у дітей із різноманітною спадковою патологією	58
2.2.6 Аналітично-статистичний аналіз результатів дослідження	60
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ЕМПІРИЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ПСИХОЛОГІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК У ДІТЕЙ З РІЗНОМАНІТНОЮ СПАДКОВОЮ ПАТОЛОГІЄЮ.....	63
3.1 Оцінка параметрів орієнтації у дітей з хромосомною патологією	63
3.2 Порівняльна характеристика комунікативних та поведінкових навичок у дітей з мікрodelеційною патологією	68

3.3 Особливості комунікативних та поведінкових навичок у дітей з моногенною патологією	73
--	----

РОЗДІЛ 4. ОЦІНКА ПРОЯВІВ СОМАТИЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ З РІЗНОМАНІТНОЮ СПАДКОВОЮ ПАТОЛОГІЄЮ	81
--	----

4.1 Особливості ендокринних порушень у дітей з різноманітною спадковою патологією	81
4.2 Показники офтальмологічних порушень у дітей з хромосомною, моногенною та мікрделеційною патологіями	83
4.3 Своєрідність ортопедичних порушень у дітей з різноманітною спадковою патологією	85
4.4 Удосконалений алгоритм діагностики порушеного нейророзвитку у дітей із різноманітною спадковою патологією	87

РОЗДІЛ 5. ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗУЛЬТАТІВ ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ТА БІОХІМІЧНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ У ДІТЕЙ З РІЗНОМАНІТНОЮ СПАДКОВОЮ ПАТОЛОГІЄЮ.....	90
--	----

5.1 Частота патологічних проявів при УЗД дослідженні внутрішніх органів у дітей з різноманітною спадковою патологією	90
5.2 Ураження щитоподібної залози у дітей з хромосомною, моногенною та мікрделеційною патологіями.....	92
5.3 Структурні та функціональні порушення серцево-судинної системи у дітей з різноманітною спадковою патологією при інструментальних методах обстеження	94
5.4 Порівнянні особливості рівня креатиніну у дітей з хромосомною, моногенною та мікрделеційною патологіями.....	96
5.5 Особливості рівня ТТГ при різноманітних спадкових патологіях	98

РОЗДІЛ 6. Взаємозв'язок між психологічною характеристикою, соматичною патологією та результатами параклінічних методів обстеження	103
---	-----

6.1 Взаємозв'язок між психологічною характеристикою, соматичною патологією та результатами параклінічних методів обстеження у дітей з мікроделеційною патологією	103
6.2 Взаємозв'язок між психологічною характеристикою, соматичною патологією та результатами параклінічних методів обстеження у дітей з моногенною патологією	113
6.3 Взаємозв'язок між психологічною характеристикою, соматичною патологією та результатами параклінічних методів обстеження у дітей з хромосомною патологією	121
 РОЗДІЛ 7. РЕГРЕСІЙНА МОДЕЛЬ ЙМОВІРНОСТІ ВИНИКНЕННЯ НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ДІТЕЙ ДОСЛІДЖЕННЯ У ДІТЕЙ З РІЗНОМАНІТНОЮ СПАДКОВОЮ ПАТОЛОГІЄ.....	131
 РОЗДІЛ 8. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	136
 ВИСНОВКИ	147
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	150
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	151
ДОДАТОК А. СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ	173
ДОДАТОК Б. ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ.....	175
ДОДАТОК В. ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ.....	176
ДОДАТОК Г. АНКЕТА.....	179
ДОДАТОК Д. ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ	182

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, ТЕРМІНІВ

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ГРДУ – гіперактивний розлад з дефіцитом уваги

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ЕХО-КГ - ехокардіографія

ЗВУР – затримка внутрішньоутробного розвитку

ЗПМР – затримка психомовного розвитку

МОЗ України – Міністерство охорони здоров'я України

РАС – розлади аутистичного спектру

УЗД – ультразвукова діагностика

ЦНС – центральна нервова система

ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule) – шкала спостереження за дитиною

ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised) – діагностичне інтерв'ю

CHAT (Checklist for Autism in Toddlers) – опитувальник для визначення аутизму у малюків.

CARS (Childhood Autism Rating Scale) – дитяча рейтингова шкала аутизму

FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) – метод флуоресцентної гібридизації

OR (odds ratio) – співвідношення шансів

ВСТУП

Актуальність теми

Розлади нейророзвитку становлять одну з найбільш поширених форм спадкової патології, яка охоплює широкий спектр клінічних фенотипів, зокрема розлади аутистичного спектра (РАС), затримку психомовного розвитку, тривожні розлади, гіперактивність та когнітивні порушення. За сучасними епідеміологічними оцінками, частота таких станів сягає 1–3% у популяції, що підкреслює їхню вагому роль у педіатричній та неврологічній практиці.

Незважаючи на значний прогрес у вивченні психіатричних та психолого-педагогічних аспектів нейропсихологічних порушень, важливою залишається їхня генетична складова. Верифікація спадкової патології за допомогою сучасних молекулярно-генетичних методів (панельне секвенування, WES, CNV-аналіз) є критичною для розуміння механізмів розвитку порушень, визначення специфічних органів-мішеней та оптимізації терапевтичної тактики.

Порушений нейророзвиток є наслідком складної взаємодії генетичних і зовнішніх факторів. Значна частина випадків має спадкову природу та пов'язана з хромосомними аномаліями, мікрodelеційними синдромами або мутаціями в окремих генах. Грубі зміни в кількості чи структурі хромосом можуть призводити до тяжких когнітивних і нейророзвиткових порушень. Так, синдром Клайнфельтера (XXY, XXXY) супроводжується легкими когнітивними порушеннями, поведінковими проблемами, синдром Тернера (45,X) – порушенням просторового мислення, гіперактивністю. Також мікрodelеційні та мікродуплікаційні синдроми (субмікроскопічні аномалії, що порушують експресію критичних для нейророзвитку генів): синдром делеції 22q11.2 (синдром Ді-Джорджі) – затримка мовлення, порушення імунітету, вроджені вади розвитку; синдром Вільямса (7q11.23) – затримка мовлення, вроджені вади серця; синдром делеції 16p11.2 – асоційований із розладами аутистичного спектра (РАС), гіперактивністю; синдром Ангельмана (15q11-q13, UBE3A) – гіперактивність, атаксія, відсутність мовлення; Прадера-Віллі синдром (15q11-

q13, геномний імпринтинг) – гіпотонія, гіперфагія, затримка мовлення; синдром Сміта-Магеніса (17p11.2) – когнітивні порушення, агресія. Розлади нейророзвитку асоціюються з гетерогенною групою, які можуть мати як моногенну природу (патогенні варіанти в генах *SHANK3*, *MECP2*, *SCN2A*, *TSC1/2*, *FOXP1*), *SCN1A* (синдром Драве), *SCN2A* – важкі епілептичні енцефалопатії, когнітивний регрес, *MECP2* (синдром Ретта) – регуляція експресії генів у нейронах, тяжкі порушення мовлення. Зміни в окремих генах можуть впливати на синаптичну пластичність, нейромедіаторні системи та розвиток нервової системи.

Раннє виявлення генетичних чинників нейророзвиткових порушень є важливим для розробки персоналізованих підходів до реабілітації та соціальної адаптації пацієнтів. Враховуючи значний вплив цих станів на якість життя не лише дитини, а й її родини, необхідний міждисциплінарний підхід, що включає координацію зусиль генетиків, неврологів, психіатрів, логопедів і фахівців з корекційної педагогіки.

Таким чином, інтеграція молекулярно-генетичних досліджень у стандартну діагностичну практику є перспективним напрямом, що дозволить покращити розуміння етіології цих станів, підвищити ефективність терапії та сприяти соціальній інтеграції дітей із порушенням нейророзвитком.

Для верифікації нейропсихологічних порушень у дітей з різноманітною спадковою патологією рекомендовано чотири послідовні генетичні методи діагностики каріотипування – для виявлення великих хромосомних аномалій, аCGH (молекулярний каріотип) – для мікрделеційних і мікродуплікаційних синдромів, WES (секвенування всього екзому) – для моногенних синдромів, метилювання ДНК – імпринтингові порушення (Прадера-Віллі, Ангельмана).

Отже, порушення нейророзвитку мають значну генетичну гетерогенність, що ускладнює діагностику та лікування. Сучасні молекулярно-генетичні дослідження дозволяють встановити етіологію розладу, прогнозувати його перебіг і підбирати персоналізовані підходи мультидисциплінарною командою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:

Дисертаційна робота виконана в рамках 3 комплексних науково-дослідних робіт: «Поширеність та спектр природжених вад розвитку в родинах з різноманітною спадковою та мультифакторною патологією» (№ держреєстрації 0119U003647) у 2020-2022 рр., «Генетична верифікація синдромальної та мультифакторної природженої патології» (№ держреєстрації 0123U101681) у 2023-2025 рр., «Ефективність ранньої діагностики моногенної спадкової патології в Україні з огляду на існуючий стан та перспективи розвитку програм масового неонатального скринінгу» (№ держреєстрації 0123U101700) у 2023-2025 рр.

Тема дисертації затверджена на засіданні Вченої ради медичого факультету №2 ЛНМУ ім. Данила Галицького (протокол №3 від 20.10.2021 р.). Дисертаційна робота пройшла біоетичні експертизи (протокол №5 від 23.05.2022 р.).

Мета дослідження:

Удосконалення методів діагностики порушеного нейропсихологічного розвитку у дітей з різноманітною спадковою патологією.

Завдання дослідження:

1. Оцінити особливості нейропсихологічного розвитку у дітей раннього віку з різноманітною спадковою патологією (хромосомна, мікрodelеційна, моногенна) для визначення специфічних профілів нейропсихологічного розвитку.

2. Визначити прояви соматичної патології у дітей з різноманітною спадковою патологією для виявлення специфічних фенотипічних маркерів.

3. Провести інструментальну діагностику, включаючи ультразвукове дослідження внутрішніх органів, щитоподібної залози і ехокардіографію (ЕХО-КГ), для оцінки соматичного стану дітей із порушеннями нейропсихологічного розвитку з різноманітною спадковою патологією.

4. Дослідити взаємозв'язок між психологічною характеристикою, соматичною патологією та результатами параклінічних методів діагностики.

5. Розробити регресійну модель ймовірності виникнення нейропсихологічних порушень у дітей з різноманітною спадковою патологією.

6. Удосконалити алгоритм ранньої діагностики порушень нейропсихологічного розвитку у дітей з різноманітною спадковою патологією, інтегруючи клінічні, лабораторні та інструментальні показники.

Об'єкт дослідження - різноманітна спадкова патологія в поєднанні з нейропсихологічними порушеннями розвитку у дітей.

Предмет дослідження – нейропсихологічні порушення, їх характеристика, ступінь вираженості та взаємозв'язок із конкретним спадковим синдромом.

Методи дослідження:

Клінічні, цитогенетичні та молекулярно-генетичні дослідження, анкетне опитування, метод ультразвукової діагностики, огляд вузькопрофільних фахівців, біохімічні методи обстеження.

Наукова новизна одержаних результатів

Наукова новизна дослідження полягає у виявленні специфічних нейропсихологічних і когнітивних характеристик дітей із генетичною патологією залежно від типу (хромосомна, моногенна, мікрodelеційна). Проведено систематичний аналіз клінічних особливостей дітей кожної групи з різноманітною спадковою патологією.

Було оцінено притаманні нейропсихологічні порушення когнітивної, емоційно-вольової та поведінкової сфер, порушення пам'яті, уваги, мовлення, моторики у дітей із певними спадковими синдромами (фенілкетонурія, синдром Дауна, нейрофіброматоз, синдром Прадера – Віллі тощо).

Виокремлено та систематизовано цілий ряд своєрідних психологічних характеристик, наявність яких асоціюється із порушеннями нейропсихологічного розвитку у дітей з різноманітною спадковою патологією.

Підтверджено, що нейропсихологічні характеристики (латералізація та мовлення) і соціальні аспекти (взаємодія з лікарем на візиті) є характерними чинниками прояву у дітей з різноманітною спадковою патологією.

Проаналізовано відмінності між групами дітей із хромосомними, моногенними та мікроделеційними синдромами, що впливають на нейропсихологічний розвиток дітей. Встановлено, що діти з хромосомною патологією мають вищу схильність до ендокринних порушень, діти з моногенними захворюваннями частіше страждають на вади розвитку опорно-рухового апарату, а мікроделеційна патологія має широкий спектр офтальмологічних проявів.

Вперше встановлено системні кореляції між типом генетичної патології (хромосомною, мікроделеційною, моногенною) та показниками когнітивного, сенсомоторного й ендокринного розвитку у дітей. Виявлено синдром-специфічні патерни ураження, компенсаторні сенсорні механізми та критичну роль ранньої діагностики для збереження функціонального потенціалу.

Ці результати є основою для розробки мультидисциплінарних підходів до ранньої клінічної діагностики та індивідуалізованої реабілітації, що сприяє поліпшенню соціальної адаптації, когнітивного розвитку та загальної якості життя дітей із генетичними захворюваннями.

Практичне значення одержаних результатів:

Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що вони дозволяють удосконалити діагностичні, корекційні та реабілітаційні заходи для дітей із генетичною патологією, враховуючи їх нейропсихологічні та когнітивні особливості.

1. Запропоновано діагностичний інструментарій, який забезпечує комплексну оцінку моторних, когнітивних, мовленнєвих та соціальних функцій дітей із хромосомною, моногенною та мікроделеційною патологією.

2. Отримані дані можуть бути використані для створення індивідуальних програм ранньої реабілітації, орієнтованих на стимуляцію великих моторних навичок, мовлення, сенсорної інтеграції та когнітивних здібностей.

3. Виявлені взаємозв'язки між нейропсихологічними характеристиками та інтелектуальними показниками сприяють адаптації методів корекції до конкретних порушень у кожної дитини.

4. Результати дослідження дозволяють прогнозувати перебіг розвитку дитини, враховуючи специфіку генетичного порушення, та визначати ризики супутніх патологій, таких як порушення функції щитоподібної залози, офтальмологічні аномалії чи дефекти опорно-рухового апарату.

5. Рекомендації щодо раннього скринінгу і моніторингу дітей із генетичними захворюваннями можуть бути інтегровані в практику дитячих лікарів, неврологів, психологів та педагогів.

6. На основі результатів будуть запропоновані рекомендації для батьків із метою оптимізації їхньої участі в процесі реабілітації та покращення взаємодії з дитиною.

7. Розроблені підходи до соціальної підтримки дітей із порушеннями розвитку сприятимуть їхній адаптації в суспільстві та підвищенню якості життя.

Отримані результати можуть бути впроваджені в практику медичних та освітніх установ, а також використані для підготовки фахівців у галузі генетики, нейропсихології та реабілітації.

Особистий внесок здобувача:

Разом з науковим керівником, авторкою обгрунтовано актуальність дослідження, визначено його мету та завдання. Авторка самостійно провела патентно-інформаційний пошук, розробила дизайн дослідження, виконала дослідницьку частину роботи.

Апробація результатів дослідження:

Основні положення та результати наукових досліджень оприлюднені на науково – практичній конференції з міжнародною участю “Проблеми спадкової і мультифакторної патології” 02.05.2024 р.- “Клінічний випадок хвороби Помпе” (усна доповідь), “Клінічний випадок синдрому Ретта” (стендова доповідь), на міжнародній конференції "Innovative trends in science, practice and education". Munich, Germany, 22 - 25 лютого 2022 р., на міжнародній конференції "Priority areas of research in the scientific activity of teachers". Zagreb, Croatia, 27 лютого - 1 березня 2024 р..

Публікації:

За темою дисертаційної роботи опубліковано 7 наукових праць, з них 4 статті, 2 з яких у журналах, що індексуються в міжнародних науково-метричних базах Scopus, (з них -1 в науковому закордонному виданні); 3 тез у збірниках наукових праць, матеріалах і тезах конференцій.

Структура та обсяг роботи:

Наукова робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 8 розділів, присвячених висвітленню результатів власних досліджень, аналізу та узагальнень, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, додатків. Робота викладена українською мовою на 186 сторінках. Матеріал ілюстрований у 27 таблицях та 15 рисунках. Показчик літератури містить 185 джерел, з них – 35 кирилицею.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Особливості порушень нейропсихологічного розвитку у дітей з різноманітною спадковою патологією

Нейророзвиткові порушення – це гетерогенна група станів, які виникають через порушення формування, дозрівання чи функціонування центральної нервової системи та викликають розлад когнітивних, емоційних, моторних і поведінкових навичок. Ці порушення починають проявлятися в дитинстві і можуть проявлятися протягом життя у різних ступенях важкості. Найпоширенішими є розлади розвитку мови, вимови звуків (дислалія), спектру аутизму, інтелектуального розвитку, дефіцит уваги та гіперактивність [72].

Причини нейророзвиткових порушень можуть бути різними, включаючи генетичні фактори та вплив довкілля. Генетичні фактори відіграють важливу роль у спричиненні нейророзвиткових порушень [43]. До них відносять мутації генів, хромосомні аномалії, епігенетичні зміни та інші порушення. За даними сучасних досліджень, від 20% до 50% випадків нейророзвиткових порушень мають чітко визначену генетичну етіологію. Виділяють кілька основних типів генетичних змін, асоційованих з нейророзвитковими порушеннями.

- хромосомні аномалії (синдроми Дауна, Тернера, Клайнфельтера);
- мікроделеційні синдроми (синдроми Вільямса, Ді-Джорджі, Ангельмана, Прадера-Віллі, Сміта-Магеніса, Сотоса);
- моногенні мутації (наприклад, патогенні варіанти в генах *NF1*, *PTPN11*, *PAH*, *USH2A*, *TSC1*, *MECP2*, *SCN2A* тощо), що призводять до специфічних клінічних фенотипів.

При медико-генетичному консультуванні виділяють спадкову патологію, яку спричиняють генні, хромосомні та геномні мутації. Хромосомні мутації змінюють будову хромосом, геномні змінюють геном організму в цілому, за

рахунок того, що додають чи віднімають від загального набору хромосом. Генні мутації змінюють в генах послідовність нуклеотидів [178].

Хромосомні аномалії, які спричинені генетичними порушеннями, посідають провідне місце у структурі спадкової патології людини [99]. Ці порушення викликані зміною кількості або структурою хромосом. За даними різних авторів серед новонароджених частота хромосомної патології становить 0,6-1,0% і зумовлює когнітивні порушення та затримку фізичного розвитку [2, 5, 10].

Розлади психологічного розвитку являють собою порушення в ключових сферах розвитку дитини – мови та спілкування, уяві, увазі, розумінні зверненої мови, соціальної взаємодії, самоконтролю, інтелекту, здебільшого проявляються у ранньому віці. Найпоширенішими розладами психічного розвитку є розлад аутичного спектру (РАС), гіперактивний розлад з дефіцитом уваги (ГРДУ), тікозний розлад, розлад розвитку мови, затримка психологічного розвитку, під яким розуміють синдром тимчасового відставання розвитку психіки у цілому або окремих її функцій (сенсорних, моторних, мовленнєвих, емоційно-вольових), розлад інтелектуального розвитку, тривожність [34].

Тривожні симптоми порушеного нейророзвитку, причиною яких є рідкісні генетичні синдроми, можуть значно відрізнятися залежно від конкретного захворювання. Однак є певні спільні ознаки, які можуть вказувати на підозру щодо рідкісного генетичного розладу: порушення фізичного розвитку, а саме низька маса тіла або зріст, що не відповідають віковій нормі, аномалії скелета (деформації кісток, викривлення хребта), диспропорційна будова тіла (непропорційні кінцівки, мікроцефалія тощо) [61, 64].

При затримці нейророзвитку спостерігаються порушення когнітивних функцій, відставання в моторних навичках (затримка ходьби, утримання предметів), порушення мови або соціальних навичок. Деяким дітям з нейророзвитковими порушеннями притаманні такі дисморфічні риси як змінена форма черепа, вузькі очі, низько розташовані вуха, аномалії пальців (клинодактилія, полідактилія, синдактилія). У таких дітей часто спостерігаються

вроджені вади серця, порушення функції нирок, печінки чи легень, аномалії зору або слуху, судоми. Часті напади блювоти, гіпоглікемія, наявність специфічного запаху тіла або сечі можуть бути проявами метаболічних порушень [68, 64].

До перших тривожних ознак нейророзвиткових порушень у дитини відносять порушення у моторних, когнітивних, мовних, соціальних та поведінкових навичках. Затримка у досягненні вікових моторних етапів підтверджується скаргами батьків, коли дитина не може тримати голову у віці 3 місяці, постійне стискання кулачків після 4 місяців, не сидить самостійно до 8 місяців, не ходить до 1.5 року [70, 73].

Таким дітям притаманні незвичні хаотичні рухи, гіпотонія або підвищений м'язовий тонус, асиметричні рухи кінцівок. Порушення мовних навичок, а саме відсутність гуління або вокалізації до 4-6 місяців, відсутність перших слів до 1.5 місяців, дитині не вдається побудувати прості фрази до 2 років. Труднощі у спостереженні за предметами очима, важкість розуміння простих інструкції до 18 місяців, відсутність інтересу до навколишнього середовища або іграшок, брак інтересу до взаємодії з дорослими та дітьми, відсутність реакції на емоції інших людей. Поведінкові особливості, а саме виражена дратівливість або млявість, стереотипні рухи, фіксація на окремих предметах або діях [98, 102].

Вищеперераховані ознаки важливо помітити на ранніх стадіях, оскільки це дозволяє своєчасно вжити коригувальних заходів. Насправді, один чи декілька таких симптомів можуть проявлятися і у дітей без порушеного нейророзвитку, через це для підтвердження діагнозу потрібне комплексне спостереження. Для оцінки розвитку й попередньої діагностики нейророзвиткових порушень розроблено численний скринінговий інструментарій. А рання верифікація діагнозу допомагає пацієнтам у покращенні якості життя, запровадженні індивідуальної програми розвитку, забезпеченню мультидисциплінарного підходу команди фахівців до попередження або раннього виявлення спадкової патології, адже певні генетичні синдроми часто можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком виникнення ментальних порушень [103, 105].

На сьогоднішній день комплексна мультидисциплінарна команда лікарів об'єднує різних медичних фахівців, кожен з яких забезпечує комплексний підхід для діагностики, спостереження, лікування та реабілітації пацієнтів із спадковою патологією. В цю команду повинні входити такі лікарі як педіатр, генетик, ендокринолог, ортопед, офтальмолог, лікар функціональної діагностики тощо[1].

Педіатр або неонатолог забезпечує медичне спостереження за розвитком дитини, особливо в ранньому віці, та координує основні напрямки лікування.

Ендокринолог займається питаннями гормональної корекції та обстеження при патологіях, що пов'язані з ендокринними порушеннями - синдромі Тернера чи синдромі Клайнфельтера. Ортопед лікує опорно-рухові порушення, які можуть виникати при деяких генетичних синдромах, як-от синдром Тернера або синдром Нунан. Лікар-генетик призначає генетичні діагностичні тести, встановлює діагноз, надає роз'яснення природи захворювання і можливих ускладнень та надає консультації щодо спадкових ризиків для членів родини. Командна робота при генетичному захворюванні забезпечує цілісне та індивідуалізоване лікування пацієнта, допомагаючи адаптувати терапію, планувати довготермінове лікування та покращити якість життя пацієнта. Кожен член команди вносить свою експертизу та унікальні знання в процес лікування, що дозволяє врахувати всі аспекти здоров'я пацієнта і забезпечити індивідуалізований підхід до його потреб. Основними характеристиками мультидисциплінарної команди є спільна мета, де усі спеціалісти працюють задля покращення здоров'я і якості життя пацієнта, концентруючись на конкретних цілях та потребах. Координація та комунікація між членами команди вузькопрофільних спеціалістів є важлива для ефективного лікування, яка часто забезпечується через регулярні зустрічі, обговорення випадків і спільні плани дій [17, 39, 156].

Так, вченим з Колорадо (США) при обстеженні 148 хлопчиків віком до 3 років з синдромом Клайнфельтера 47,XXY вдалося ідентифікувати три біомаркери ризику цього синдрому - труднощі з годуванням, позиційну

кривошию та потребу в ортезах [164]. Було встановлено, що при ефективності раннього гормонального лікування таких пацієнтів спостерігався позитивний вплив на когнітивні, мовні та моторні функції у перші три роки життя. Одночасно було визначено зміни в об'ємі та функціональній активності мозкових ділянок, що відповідають за мовлення, соціальну взаємодію та моторні функції. Отже, рання діагностика та терапевтичні втручання мають потенціал покращення когнітивного й психосоціального розвитку осіб із 47,XXY [55, 74, 81, 145, 164].

Усі рекомендовані генетичні дослідження мають чотири послідовних етапи: каріотипування, хромосомний мікроматричний аналіз, секвенування окремих генів та повноекзомне секвенування. У спадковій патології виділяють мутації генні, хромосомні та геномні. Хромосомні мутації змінюють будову хромосом, геномні змінюють геном організму в цілому, за рахунок того, що додають чи віднімають від загального набору хромосом. Генні мутації змінюють послідовність нуклеотидів в генах. В основі будь-якого генного захворювання лежить мутація ДНК. На сьогодні картовано понад 10000 генів, мутації яких призводять до спадкової патології. У 70-80-их роках ХХ ст. почали використовувати молекулярно-генетичний метод, який дає змогу ізолювати окремі гени та їх сегменти, визначати їхню нуклеотидну послідовність [140] .

1.2 Особливості порушень нейропсихологічного розвитку у дітей з хромосомною патологією

Діагностика хромосомної патології здійснюється цитогенетичними методами. Базовими критеріями для дослідження каріотипу в новонароджених і дітей раннього віку є вроджені вади розвитку (серця, ЦНС, нирок, статевих органів), затримка в розвитку (когнітивні й поведінкові аномалії), фенотипові особливості. Синдром дефіциту уваги з гіперактивністю є поширеним розладом розвитку нервової системи у дітей шкільного віку з хромосомними аномаліями, у 50% випадків зберігається в дорослому віці [2, 57].

Синдром Дауна (47,XX+21 або 47,XY+21) - це генетичний синдром, який виникає внаслідок анеуплоїдії 21-ї хромосоми і спричинений нерозходженням хромосом під час гаметогенезу, що призводить до появи додаткової хромосоми. Частота синдрому Дауна коливається від 1:700 до 1:1000. Ця аномалія проявляється інтелектуальними порушеннями, обмеженнями зросту та специфічними рисами обличчя. Трисомія 21-ї хромосоми є основною генетичною причиною аномалій розвитку, та порушень когнітивних та навчальних дефіцитів у дітей різного віку [2, 168].

Діти з синдромом Дауна найчастіше мають знижений м'язовий тонус (гіпотонію), брахіцефальну форму голови, плоске перенісся, складку, наявність плям в райдужній оболонці, мікрогнатію, маленькі вуха, надлишок шкіри на задній частині шиї, скошені вгору зорові щілини, короткий п'ятий палець, єдину поперечну долонну складку, клинодактилію. Крім того, діти з синдромом Дауна стикаються зі значним ризиком втрати слуху (75%), обструктивного апное сну (50% до 79%), середнього отиту (50% до 70%), проблем із очима (60%), включаючи катаракту (15%) і серйозні порушення рефракції (50%), вроджені вади серця (50%), неврологічну дисфункцію (від 1% до 13%), атрезії шлунково-кишкового тракту (12%), вивих стегна (6%) і розлади щитовидної залози (від 4% до 18%). Когнітивні порушення в осіб із синдромом Дауна можуть коливатися від легкого ступеня (з IQ від 50 до 70) до помірного (з IQ від 35 до 50), а іноді можуть бути досить серйозними (з IQ від 20 до 35) [2, 53, 114].

Синдром Тернера (45,X0) є однією з найпоширеніших хромосомних аномалій серед дівчаток, із щорічною частотою від 1:1500 до 1:4000 живонароджених немовлят жіночої статі [82, 87]. Поширеність в Україні патології становить 1 на 1290 новонароджених дівчат [7]. За даними вчених з Великобританії при обстеженні 127 пацієнток з синдромом Тернера більшість осіб (83%) зазнали значних труднощів соціального спілкування, і майже кожна четверта дитина (23%) відповідала діагностичним критеріям РАС. Третина пацієнток (34%) мала принаймні один розлад порушеного нейророзвитку. У

дівчаток з синдромом Тернера, які мали РАС, спостерігався більший ризик емоційного розладу, синдрому дефіциту уваги та гіперактивності [90, 179].

Ретроспективне когортне дослідження серед 1392 пацієток із синдромом Тернера, які були включені в Шведський національний реєстр пацієнтів, показало, що особи з цим діагнозом мали у 8 разів підвищений ризик діагностики інтелектуальної недостатності (OR 8,59, 95% ДІ 6,58–11,20) і в 4 рази більший ризик діагностування РАС (OR 4,26, 95% ДІ 2,94–6,18) порівняно з контрольною групою. Також достовірно частіше спостерігалися розлади харчової поведінки (OR 2,03, 95% ДІ 1,42–2,91) або поведінкові порушення, корені яких сягали у раннє дитинство (OR 2,01, 95% ДІ 1,35–2,99) [47].

При синдромі Клайнфельтера (47, XXY) наявність додаткової статевої хромосоми пов'язана з підвищеним рівнем проблем нервового розвитку та мовлення. Синдром Клайнфельтера, який зустрічається з частотою 1:700 хлопчиків, впливає на розвиток нервової системи та пов'язаний із підвищеним ризиком когнітивних, психологічних і соціальних порушень, хоча спостерігається значна неоднорідність у профілі розвитку нервової системи. Синдром Клайнфельтера характеризується специфічним когнітивним профілем із переважно вербальним дефіцитом, збереженою функцією в невербальній та візуально-просторовій сферах, виконавчою дисфункцією та соціальними порушеннями, а також підвищеною вразливістю до психічних розладів. При наявності поєднання когнітивних, психологічних і соціальних проблем потенційно може негативно вплинути на якість життя [145, 154].

1.3 Особливості порушень нейропсихологічного розвитку у дітей з мікрodelеційними синдромами

Мікрodelеційні синдроми – це гетерогенна група генетичних захворювань, спричинені делецією (втратою) невеликої ділянки певної хромосоми, що призводить до дефіциту білків, необхідних для нормального розвитку. До поширених мікрodelеційних синдромів відносять групу генетичних розладів, які

виникають через втрачені або змінені ділянки ДНК на хромосомах, часто внаслідок мікрodelецій. Сюди входять синдром ділянки 22q11.2 (синдром Ді Джорджі), синдром Вільямса, синдром Прадера-Віллі, синдром Ангельмана тощо [116, 107]. Зазвичай виникають «*de novo*» (як нові мутації), але можуть бути успадковані від батьків. Ці синдроми можуть мати різноманітні клінічні прояви, хоча найчастішими проявами є вроджені вади розвитку (серця, скелета, обличчя), порушення когнітивного та фізичного розвитку, певні особливості поведінки (тривожність, аутичного спектру) та дисморфічні риси [88,104]. Діагностуються за допомогою генетичних тестів, таких як флуоресцентна гібридизація *in situ* (FISH) або мікрочіпова технологія.

Синдром Прадера-Віллі є найбільш поширеним генетичним синдромом з частотою від 1:10 000 до 1:30 000, спричинений делецією батьківського спадкового матеріалу на хромосомі 15q11-q13 [107]. Клінічними проявами є ожиріння з супутніми нейроендокринними порушеннями, труднощами у навчанні, поведінковими та психіатричними проблемами. Гормональний дефіцит та метаболічні ускладнення спричиняють ранні фізіологічні порушення та порушення нервового розвитку. Це призводить до дисфункції гіпоталамуса, що є основною причиною багатьох клінічних проявів цього синдрому. Клінічними проявами у таких дітей в неонатальному періоді є виражена м'язова гіпотонія, що ускладнює годування та може вимагати використання зонда для харчування [86]. У ранньому дитинстві постійне відчуття голоду (гіперфагія), що призводить до швидкого набору ваги та ожиріння. Ендокринні порушення проявляються дефіцитом гормону росту, гіпогонадізмом, гіпотиреозом, дефіцитом кортикотропіну, порушенням обміну глюкози. Поведінковими та когнітивними особливостями при цьому синдромі є інтелектуальна недостатність, поведінкові проблеми, пов'язані з аутистичним спектром, дефіцит уваги з гіперактивністю, самоушкоджувальна та агресивна поведінка, розлади сну. Рання діагностика базується на клінічних ознаках та підтверджується молекулярно-генетичними методами, такими як FISH або аналіз метилювання ДНК для виявлення аномалій у регіоні 15q11-13. Пацієнти з синдромом Прадера-

Віллі демонструють порушення поведінки, розвитку та інтелекту, що характеризуються вираженою гіпотонією та труднощами з годуванням у перші роки життя. Глобальна затримка розвитку, гіперфагія та початок ожиріння проявляються приблизно у віці 3 років. Діти з синдромом Прадера-Віллі мають характерні риси обличчя, косоокість та аномалії опорно-рухового апарату. Багато пацієнтів із синдромом Прадера-Віллі мають низький зріст через дефіцит гормону росту. Крім того, вони стикаються з дисфункцією гіпоталамуса, сприяючи різноманітним ендокринопатіям, включаючи гіпогонадізм, гіпотиреоз, центральну недостатність надниркових залоз і зниження мінеральної щільності кісток. Постійне спостереження ендокринолога має вирішальне значення для цих пацієнтів протягом усього життя [85,107]. Цей синдром зустрічається як у жінок, так і у чоловіків, у всіх етнічних групах і расах нашої планети. Причиною даного синдрому є відсутність генів, що експресуються по батьківській лінії, на хромосомі 15q11-13. Найчастіше у дітей з синдромом Прадера-Віллі, у 70-75% випадків, зустрічаються мікрodelеції критичної ділянки 15q11.2-q13 на батьківській копії 15-ї хромосоми. У решті 20-25% випадків пацієнт має дві копії материнської хромосоми 15 від матері і жодної батьківської копії. Оскільки частини материнської хромосоми вимкнені через імпринтинг, у них немає робочих копій певних генів [85,165]. У багатьох дітей із синдромом Прадера-Віллі також спостерігаються розлади аутистичного спектру (РАС), порушення режиму сну та харчування, а також розлади настрою. Для синдрому Прадера-Віллі часто характерні дратівливість, істерики, компульсивна поведінка, гіперфагія, дисрегуляція гормону росту. Такі пацієнти потребують уваги, оскільки у них є великі проблеми з поведінкою, пов'язаною з пошуком їжі, емоційна нестабільність. Раннє виявлення та мультидисциплінарний підхід до лікування пацієнтів із синдромом Прадера-Віллі сприяють покращенню якості життя та прогнозу захворювання [107, 122, 165, 166]. Оскільки в Україні не існує скринінгу новонароджених на цю патологію, клінічні прояви цього синдрому можуть бути не помічені батьками або лікарями на ранніх стадіях захворювання. Оскільки синдром Прадера-Віллі супроводжується різними вродженими вадами

розвитку, таких дітей спостерігають різні лікарі. Найчастіше батьки та лікарі звертають увагу, коли у дитини з'являється мовленнєвий розлад у віці старше 3 років [122, 165].

Синдром Ді Джорджі – делеція 22q11 зустрічається з частотою 1:4000-1:6000 новонароджених. Характерні проблеми з навчанням, вроджені вади серця, імунодефіцит та гіпоплазія вилочкової залози. Клінічна картина: діти з синдромом делеції 22q11.2 (22q11.2) можуть мати широкий спектр особливостей, а саме вроджені вади серця, зокрема конотрункальні вади розвитку (дефект міжшлуночкової перегородки, тетрада Фалло, перервана дуга аорти та артеріальний стовбур), аномалії піднебіння (підслизова розщілина піднебіння), імунодефіцит, характерні риси обличчя та труднощі з навчанням. Втрата слуху може бути сенсоневральною та/або кондуктивною. Також зустрічаються ларинготрахеоезофагеальні, шлунково-кишкові, офтальмологічні аномалії, аномалії центральної нервової системи, скелета та сечостатевої системи. Діагностика Синдрому Ді Джорджі встановлюється шляхом виявлення гетерозиготної делеції в хромосомі 22q11.2 за допомогою аналізу хромосомних мікрочипів або інших геномних аналізів (метод FISH) [104, 116].

Синдром Ангельмана – це рідкісний розлад нейророзвитку, спричинений делецією у материнській копії 15q11-q13 з частотою 1:10000-1:20000 новонароджених. Клінічними ознаками є затримка психічного розвитку, що характеризується серйозною інтелектуальною недостатністю, частковою або повною відсутністю експресивної мови, проблемами зору та моторики, емоційними-поведінковими проблемами та порушення координації рухів. [88,93]. Це призводить до серйозних затримок розвитку, інтелектуальної недостатності, порушень комунікації, судом, розладів сну, атаксії та мікроцефалії. Наразі не існує специфічного лікування для синдрому Ангельмана, однак сучасні дослідження зосереджені на розробці низькомолекулярних препаратів та генної терапії, які мають на меті відновити функцію *UBE3A* або компенсувати його втрату. Ці підходи включають реактивацію батьківської копії гена *UBE3A*, яка зазвичай пригнічена в нейронах, та доставку функціональної

копії гена за допомогою вірусних векторів. Хоча ці методи демонструють перспективні результати в доклінічних моделях, їх клінічне застосування стикається з низкою викликів, таких як безпека, ефективність та точність доставки терапевтичних агентів. Подальші дослідження в цій галузі можуть не лише покращити розуміння патофізіології цього синдрому, але й сприяти розробці нових терапевтичних стратегій для інших моногенних нейророзвиткових розладів [39, 47, 69, 93, 164].

Синдром котячого крику є рідкісним генетичним розладом, спричиненим делецією короткого плеча 5-ої хромосоми. Його захворюваність коливається від 1:15000 до 1:50000 живонароджених. Клінічна картина, тяжкість і прогресування захворювання відрізняються залежно від ділянки видаленої хромосоми та від того, чи є вона кінцевою чи інтерстиціальною. Іншими словами, відмінності у фенотипі пояснюються відмінностями в генотипі. Цей розлад проявляється характерними рисами обличчя, затримкою психічного розвитку та мовлення, когнітивними порушеннями [38, 69].

Синдром Сміт-Магеніса виникає внаслідок делеції 17p11.2. Клінічна картина: затримка мовних навичок, затримка мови, інтелектуальна недостатність, порушення сну, проблеми поведінки, сколіоз, відхилення розвитку зубів, характерні риси обличчя, проблеми з зором, зменшена чутливість до болю/температури, аномалії розвитку вух [113]. Клінічні випадки синдрому Сміт-Магеніса серед новонароджених зустрічаються з частотою 1 на 25000 – 1:15000. У більшості випадків цей синдром спричиняється хромосомною перебудовою, яка веде до втрати певних сегментів однієї хромосоми із 17-ї пари хромосом. Відбувається делеція генетичного матеріалу в ділянці 17-ї хромосоми (17p11.2), тому деколи цей синдром називають 17p-синдромом. Саме втрата конкретного гена *RAI* відповідає за більшість характерних особливостей цього синдрому. При втраті сусідніх з *RAI* генів в хромосомі 17p урізноманітнюються клінічні ознаки захворювання, що веде до суттєвої варіабельності проявів даного синдрому і ускладнення диференціальної діагностики та виявлення даної хвороби [149, 155].

Описано багато ознак рідкісного синдрому Сміта-Магеніса [113, 155], які можна виокремити за групами уражень: черепно-лицеві дисморфії, порушення опорно-рухового апарату, вади розвитку внутрішніх органів, порушення центральної нервової системи [149], психіатричні розлади. Прояви черепно-лицевих дисморфій - широке квадратне обличчя, випуклий лоб, зрощені брови, глибоко посаджені очі, широке перенісся, гіпоплазія середньої частини обличчя. Порушення опорно-рухового апарату - низький ріст, маленькі кисті і стопи, короткі пальці рук і ніг, плоскостопість, незвичайна хода з широко розставленими ногами, викривлення хребта. Вади розвитку внутрішніх органів включають вади серця, нирок, шлунково-кишкового тракту. У деяких дітей спостерігаються порушення слуху, туговухість. Можливе таке порушення зору як міопія і косоокість. Порушення центральної нервової системи - затримка мовного розвитку, порушення сну. Психіатричні розлади - аутизм, дефіцит уваги, гіперактивність. У дітей з синдромом Сміта-Магеніса часто зустрічаються вроджені вади серця, вади ротової порожнини – щілина губи і піднебіння, кісткової системи, вкорочення або викривлення ліктьової кістки, шлунково-кишкового тракту – атрезія тонкої кишки, закрепи, ендокринної та статеві систем – гіпотиреоз легкого ступеня, крипторхізм [97, 172].

Синдром Сотоса - це генетичний розлад з аутосомно-домінантним типом успадкування, поширеність якого складає від 1:10000-14 000 новонароджених, спричинений мікрделецією 5q35, що зачіпає ген *NSD1*. Цей синдром характеризується надмірним ростом, акромегалією, вісцераломегалією, труднощами з навчанням, а також характерними рисами обличчя, можливі аномалії серця, нирок та центральної нервової системи [96]. Сучасні дослідження демонструють випадки із сповільненим інтелектуальним і мовним розвитком, розладами аутистичного спектру, гіперактивністю. У поодиноких випадках спостерігаються судоми та порушення координації рухів. Досі недостатньо досліджень особливостей розвитку цих дітей та можливостей покращення психосоціальної адаптації шляхом надання мультидисциплінарної тривалої медичної, освітньої та соціальної допомоги [171, 181].

Синдром Вільямса є генетичним розладом, що виникає внаслідок мікрodelеції 7q11.23, яка включає близько 28 генів. Делеція в області 7q11.23 призводить до втрати генів, відповідальних за синтез еластину та інших білків, що впливає на розвиток сполучної тканини та судинної системи. Найпоширенішими кардіоваскулярними аномаліями є надклапанний аортальний стеноз та периферичний стеноз легеневої артерії, рідше дефекти міжпередсердної перегородки. Специфічні черепно-лицьові дисморфізми, відомі як “обличчя ельфа”, широке чоло, повні щоки, пухкі губи та маленьке підборіддя (мікрогнатію). Пацієнти з синдром Вільямса мають специфічний когнітивний профіль із затримкою нейрозвитку, особливо у візуально-просторових навичках. Вони також характеризуються гіперсоціальною поведінкою та підвищеною довірливістю [137, 139,143]. Синдром Вільямса може призводити до затримки досягнення ключових вікових етапів розвитку дитини, що охоплюють когнітивну, мовленнєву, моторну та соціально-поведінкову сфери. Зокрема, характерною є затримка когнітивного розвитку — від легкої до помірної інтелектуальної недостатності. У дітей з цим синдромом часто спостерігається пізніше оволодіння мовленням, зокрема затримка промовляння перших слів і формування зв'язного мовлення. Моторні навички, такі як сидіння та ходьба, можуть розвиватися із запізненням унаслідок м'язової гіпотонії.

1.4 Особливості порушень нейропсихологічного розвитку у дітей з моногенною патологією

Моногенні захворювання - це захворювання, спричинені патогенними варіантами (мутаціями) в одному гені, що призводять до значних порушень у функціонуванні організму. Вплив моногенних патологій на ментальні особливості та клінічний стан здоров'я дітей залежить від конкретного захворювання, конкретного патогенного варіанта та ступеня ураження органів та систем. Широкий спектр моногенної патології може призводити до когнітивних порушень різного ступеню важкості, зокрема, при синдромі Ретта [162],

синдромі Нунан, нейрофіброматозі [101, 175, 185]. В деяких випадках когнітивні порушення супроводжуються порушеннями мовленнєвого розвитку, труднощами у навчанні та запам'ятовуванні (синдром Жубера). Часто зустрічаються гіперактивність, імпульсивність, дефіцит уваги, що спостерігається при синдромі біотинідазної недостатності [148]. Деякі діти з моногенними патологіями можуть бути схильні до психіатричних розладів, таких як тривожні розлади, депресія або епізоди психозу. Часто зустрічаються випадки аутистичного спектру розладів, особливо при синдромі Ретта та синдромі туберозного склерозу [71,169]. Більшість моногенних захворювань супроводжуються аномаліями розвитку внутрішніх органів, а саме серця (синдром Нунан), нирок (туберозний склероз), печінки (фенілкетонурія), що може значно ускладнювати стан здоров'я дитини [71,99,108].

Часто зустрічаються супутні проблеми зі слухом, зором, скелетно-м'язовою системою (синдром Ашера, синдром Елліса – ван Кревельда, нейрофіброматоз) [44,126]. Окрема група моногенних захворювання призводять до метаболічних порушень, таких як фенілкетонурія, муковісцидоз або біотинідазна недостатність [9, 15, 46]. Це може викликати серйозні проблеми зі здоров'ям, включно з розвитком поліорганної недостатності, хронічної втоми та частих інфекційних захворювань. Для багатьох моногенних захворювань, таких як синдром Ретта, синдром ранньої епілептичної енцефалопатії, туберозний склероз, синдром Драве, характерні епілептичні напади, що потребують постійного медичного контролю та лікування. У деяких випадках діти можуть мати імунологічні проблеми, а саме вроджені імунодефіцитні стани, що призводять до підвищеної вразливості до інфекційних хвороб (синдром Німеген) [21, 36, 50].

Лікування дітей з моногенними синдромами у більшості випадків є симптоматичним і включає мультидисциплінарний підхід - координацію генетиків, неврологів, психіатрів, педіатрів та інших вузькопрофільних фахівців. Рання верифікація діагнозу і постійний медичний супровід команди можуть покращувати якість життя таких дітей, а в деяких випадках дозволити досягти

прогресуючої соціальної адаптації [8, 9, 16, 25].

Нейрофіброматоз 1 типу (хвороба Реклінгаузена) є поширеним аутосомно-домінантним нейрошкірним захворюванням, пов'язаним з підвищеним ризиком утворення доброякісних та злоякісних пухлин, із частотою 1:3500. Ця патологія включає низький зріст, схильність до утворення нейрофібром, інтенсивні веснянки та зміна кольору шкіри, а також когнітивні порушення, які характерні для більшості дітей із цим захворюванням [59]. Мутації в гені *NF1* сприяють прояву різноманітної клінічної нейропсихіатричної симптоматики, що спостерігається в цій групі дітей. Дефіцит уваги та прояви аутичного спектру у таких дітей призводить до проблем з поведінкою та неуспішності в школі. Симптоми опорно-рухового апарату є специфічними, включаючи деформації кісток, дисплазію та нестабільність суглобів, остеопороз [112]. Нейрофіброматоз впливає на декілька систем органів, тому потрібен мультидисциплінарний підхід до лікування. Найскладнішими проявами є сколіоз, вроджений псевдоартроз великогомілкової кістки, проблеми, пов'язані з пухлинами м'яких тканин, переломи різних кісток, які важко зростаються. Окрім цього, у дітей з нейрофіброматозом спостерігається значне зниження гостроти зору в порівнянні із здоровими дітьми [45, 83, 185].

Протягом останніх кількох десятиліть нейрофіброматоз I типу все більше визнають розладом розвитку нервової системи, що створює підвищений ризик кількох важливих проблем у її розвитку. До них належать порушення загальної когнітивної функції, дефіцит певних когнітивних областей, таких як виконавча функція та зорово-просторова обробка, і ризик специфічних розладів навчання, порушення уваги та соціальних навичок, а також перекриття з синдромом дефіциту уваги та гіперактивністю та розладом аутистичного спектру, а також ризик розвитку інших психічних захворювань, включаючи тривогу та депресію. Раннє розпізнавання цих порушень розвитку є важливим для ефективного лікування дітей з нейрофіброматозом [175].

Синдром Нунан - спадковий розлад, що вражає від 1:1000 до 1:2500 новонароджених. Синдром Нунан має аутосомно-домінантний тип

успадкування, а діагноз ґрунтується на комбінації фенотипових ознак - специфічні риси обличчя, низький зріст, аномалії скелета, наявність вад серця, легку затримку розвитку, крипторхізм [58,183]. До виникнення цього синдрому причетні понад 30 генів, проте мутації в гені *PTPN11* викликають приблизно 50% всіх випадків. Мутації гена *SOS1* діагностують у 10-15%, а гени *RAF1* і *RIT1* виявляють приблизно у 5 % випадків. Мутації в інших генах спричиняють невелику кількість випадків [6, 101, 138].

Вчені зі Стенфордського університету (США) проводили опитування та анкетування батьків дітей із синдромом Нунан, де у дітей із даним синдромом достовірно частіше ($p < 0,05$) спостерігалися симптоми розладу дефіциту уваги, гіперактивність, розлади спектру аутизму і зухвала поведінка (агресія) відносно інших дітей. Серед 42 дітей із синдромом Нунана у 12 (28.6%) був встановлений синдром дефіциту уваги, а в 11 дітей (26.2%) спостерігалися розлади аутичного спектру [130]. Це викликано патогенними варіантами зародкової лінії в генах, що кодують білки в сигнальному шляху протеїнкінази, що активується Ras/мітогеном [76].

Синдром Жубера - це рецесивно успадкована циліопатія, що характеризується гіпоплазією черв'яка мозочка та характерною вадю розвитку мозочка та стовбура мозку, ідентифікованим як «знак корінного зуба» на МРТ головного мозку, вродженою моторною апраксією очей та може супроводжуватися порушенням дихання. Частота цього синдрому складає від 1:80 000 до 1:100 000 новонароджених, хоча ці цифри можуть бути заниженими. Неврологічні ознаки включають гіпотонію, атаксію, затримку розвитку, інтелектуальну недостатність, аномальні рухи очей і неонатальну дисрегуляцію дихання. Вони можуть бути пов'язані з ураженням багатьох органів, головним чином дистрофією сітківки, нефронофтизом, фіброзом печінки та полідактилією, з між- та внутрішньосімейною варіабельністю. Синдрому Жубера є генетично гетерогенним, відомо понад 35 генів, пов'язаних із цим захворюванням, зокрема *CPLANE1*, *CER41*, *ZNF423*, *TMEM67* [51, 81, 132]. Когнітивні здібності варіюють від серйозних інтелектуальних порушень до розладу мови та гіперактивності

різного ступеня [51,132].

Туберозний склероз (хвороба Бурневілья-Прінгла) - аутосомно-домінантне генетичне захворювання з неповною пенетрантністю гена і високою частотою виникнення спонтанних мутацій генах *TSC1* і *TSC2*. Патогенні варіанти виникають в генах *TSC1* *TSC2*, які знаходяться у 9 та 16 хромосомах, що призводить до утворення доброякісних пухлин в органах мішенях – це серце, нирки, очі, головний мозок, легені. Ці мутації спричиняють надмірну активацію механічного сигнального шляху рапаміцину (mTOR) у внутрішньоутробному житті. Шлях mTOR відіграє вирішальну роль у мозкових процесах, а при їх порушенні виникає епілепсія, інтелектуальна недостатність та РАС, які зустрічаються у 25-60% пацієнтів. Поширеність цього синдрому в популяції становить 1:6 000 [71, 84].

До первинних (великих) ознак туберозного склерозу відносять: ангіоміоліптоми нирок; лімфангіолейоміоматоз; ангіофіброми обличчя і фіброзні бляшки на лобі; нетравматичні навколонігтьові фіброми; гіпопігментні плями (3 або більше); ділянки "шагреневої шкіри"; множинні гамартоми сітківки; коркові туберси; субependимальні вузли; гігантоклітинна астроцитوما; рабдоміома серця (одинарна чи множинні). До вторинних (малих) ознак відносять наступні: множинні кісти нирок; гамартоматозні ректальні поліпи; гамартоми внутрішніх органів; ураження білої речовини головного мозку-радіальні міграційні тракти; ахроматична ділянка сітчастої оболонки ока; кісткові кісти; фіброми ясен; плями «конфетті» на шкірі; численні поглиблення в емалі зубів. Для встановлення чіткого діагнозу туберозного склерозу необхідна наявність двох первинних (великих) ознак або однієї первинної (великої) ознаки + двох вторинних (малих) ознак. Діагноз туберозного склерозу імовірний (Probable tuberous sclerosis complex) у разі наявності однієї первинної (великої) ознаки + одна вторинна (мала) ознака [84, 92].

Синдром Ашера - це генетичне захворювання із частотою 1:25 000 осіб серед новонароджених, яке характеризується сенсоневральною втратою слуху і аномаліями зору, тобто втратою нічного та бічного (периферичного) зору. Для

нього характерний аутосомно-рецесивний тип усадкування. З'являється все більше доказів, які вказують на те, що порушення нюху, сну, тактильного сприйняття є першими проявами захворювання, на які звертають увагу батьки. Встановлено, що мутації в *USH2A*, *ADGRV1* і *WHRN* відповідають за розвиток цього синдрому. Білки, кодовані генами *USH2*, функціонують у динамічному білковому комплексі, який, серед іншого, знаходиться на фоторецепторній перициліарній мембрані та в основі пучків волосків волоскових клітин внутрішнього вуха. В даний час для цього синдрому розробляються численні клітинні та генетичні терапевтичні підходи, головним чином зосереджені на збереженні або частковому відновленні зорової функції, яка вже знаходиться в клінічній фазі. Ці розробки відкривають нові можливості для лікування таких пацієнтів [89,167].

Глибока втрата слуху, вестибулярна флексія та розлади мови зазвичай пов'язані з цим синдромом. До теперішнього часу повідомлялося, що 15 генетичних локусів пов'язані з усіма типами синдрому Ашера [167]. Основними симптомами синдрому Ашера є приглуховатість або втрата слуху, пігментний ретиніт. Глухота або втрата слуху при синдромі Ашера викликана аномальним розвитком волоскових клітин (звукових рецепторних клітин) у внутрішньому вусі. Більшість дітей із синдромом Ашера народжуються з помірною або глибокою втратою слуху, залежно від типу. Рідше втрата слуху через синдром Ашера з'являється в підлітковому віці або пізніше. Синдром Ашера також може викликати серйозні проблеми з рівновагою через аномальний розвиток вестибулярних волоскових клітин, сенсорних клітин, які виявляють гравітацію та рухи голови. Пігментний ретиніт спочатку викликає нічну сліпоту та втрату периферичного (бокового) зору через прогресуючу дегенерацію клітин сітківки. Сітківка - це світлочутлива тканина в задній частині ока, яка має вирішальне значення для зору. У міру прогресування пігментного ретиніту поле зору звужується, поки не залишається лише центральний зір, такий стан називається тунельним зором. Кісти в макулі (центральна частина сітківки) і катаракта (помутніння кришталика) іноді можуть спричинити раннє зниження

центрального зору у людей із синдромом Ашера [89,167]. При синдромі Ашера у кортієвому органі спостерігається недостатність необхідних білків для правильного розвитку, підтримки структури та когезії стереоцилій. Оскільки, у сітківці білкова мережа в основному розташована в перициліарній області фоторецепторів і відіграє важливу роль у підтримці перициліарної структури та транспортуванні молекул між внутрішнім і зовнішнім сегментами фоторецепторів, то цей синдром супроводжується пігментним ретинітом, катарактою з боку офтальмологічної системи [89].

Синдром Пітта-Гопкінса - це генетичний розлад нейророзвитку, спричинений патогенним варіантом в гені *TCF4*, що успадковується за аутосомним домінантним типом успадкування з частотою 1:10000 – 1:40000. Це означає, що для розвитку захворювання достатньо однієї копії патогенного варіанту гена *TCF4*. Однак у більшості випадків синдром виникає через нову (спонтанну) мутацію і не успадковується від батьків [67]. Основні фенотипічні ознаки синдрому Пітта-Гопкінса включають характерні ознаки лицьового дисморфізму (тонкі брови, глибоко посаджені очі, високе та широке чоло, верхня губа часто тонка, з глибоким виїмчастим контуром, що підкреслює форму лука Купідона, а нижня губа, навпаки, повна і вигнута. Це створює характерний вираз рота, який є однією з фенотипічних ознак синдрому. Основними клінічними ознаками є знижений м'язовий тонус, особливо в дитинстві, що може впливати на розвиток моторних навичок, порушення координації та рівноваги, а також можливі труднощі з ходьбою, порушення дихального ритму (епізоди пароксизмального тахіпноє та гіпервентиляції, що супроводжуються апное і ціанозом). Часто у пацієнтів також розвивається епілепсія, когнітивні та поведінкові особливості, аутистичні риси, а також підвищена тривожність та сенсорна чутливість, мікроцефалія, міопія та низькорослість. Ці ознаки можуть варіюватися за ступенем вираженості залежно від індивідуальних особливостей і генетичних варіантів [136,184].

Синдром Елліса ван Кревельда є рідкісним аутосомно-рецесивним захворюванням, яке також називають хондроектодермальною дисплазією.

Клінічно може проявлятися малим зростом, короткими кінцівками, тонким рідким волоссям, гіпоплазією нігтів, множинними м'язово-фіброзними вуздечками, неправильним розташуванням зубів, гіпоплазією емалі, гіподонтією та неправильним прикусом. Вроджені вади серця, особливо аномалії передсердної перегородки, виявляють приблизно в 60% випадків. За цей синдром відповідає мутація в генах *EVC* і *EVC2*, які розташовані на довгому плечі 4 хромосоми 4p16. Зустрічається з частотою 1:80 000. Наявність численних ородентальних знахідок робить цей синдром важливим для стоматологів. У більшості випадків пацієнти мають нормальний рівень інтелекту, проте через ортодонтичні аномалії у більшості випадків спостерігається мовленнєві порушення [44].

Синдром Ретта - це X-зчеплений прогресуючий розлад нейророзвитку з частотою 1:10000 – 1:15000, який вражає переважно дівчат і є другою за частотою причиною генетичної інтелектуальної недостатності через мутацію гена *MECP2*. Синдром Ретта призводить до неврологічної регресії між 6 і 18 місяцями життя, після чого настає короткий період стагнації розвитку, згодом швидкий регрес мовних навичок і навичок моторики, а потім тривала стабільність. Під час фази швидкого регресу повторювані, стереотипні рухи рук замінюють цілеспрямоване використання рук. Ендокринна система часто задіяна у пацієнтів із синдромом Ретта, включаючи порушення росту, здоров'я кісток, щитоподібної залози. Додаткові знахідки включають напади крику та невтішного плачу, ознаки аутизму, напади паніки, бруксизм, епізодичне апное і/або гіперпное, атаксію та апраксію ходи, тремор, судоми та мікроцефалію. У хворих хлопчиків діагностують тяжку неонатальну енцефалопатію, найпоширеніший фенотип, характеризується безперервним клінічним перебігом, який супроводжується метаболічно-дегенеративним типом, аномальним тонусом, мимовільними рухами, сильними судомами та порушенням дихання [162].

Ефективним інструментом попередження нейророзвиткових порушень є програма розширеного неонатального скринінгу. Рання діагностика спрямована на своєчасне виявлення патології, які можуть призвести до серйозних

ускладнень, дозволяє розпочати лікування до появи клінічно прихованих, але потенційно серйозних розладів, які вимагають швидкого втручання. Лікування багатьох захворювань, виявлених на ранніх етапах, значно знижує ризик серйозних ускладнень, таких як ментальні та когнітивні порушення, хронічні захворювання або смерть. Програми скринінгу новонароджених мають на меті досягнення передсимптомної діагностики розладів, що піддаються лікуванню, що дозволяє ранньо розпочати медичну допомогу для запобігання або зниження значної захворюваності та смертності [77,78].

Численну групу серед моногенних захворювань, що можуть спричинити розлади психологічного розвитку, від затримки психічного розвитку до порушення інтелекту становлять спадкові дефекти обміну речовин, зокрема – ензимопатії. Відомо понад 100 ензимопатій, які успадковуються за аутосомно-рецесивним або Х-зчепленим рецесивним типами. Своєчасна діагностика спадкових метаболічних захворювань може кардинально вплинути на перебіг і прогноз захворювання. Найпоширенішим метаболічним захворюванням є фенілкетонурія (ФКУ) [75]. В основі спадкового порушення є відсутність нормального процесу гідроксилювання фенілаланіну в тирозин. Скринінг на фенілкетонурію дозволяє вчасно запідозрити хворобу, а молекулярно-генетичне дослідження – верифікувати діагноз. Дієта з низьким вмістом фенілаланіну попереджає неврологічні і психологічні порушення. У разі відсутності своєчасної діагностики і лікування, дана патологія призводить до інвалідизації і тяжких порушень інтелекту дитини [15,79].

Фенілкетонурія (ФКУ), спричинена мутацією в гені *PAH*, що знаходиться на довгому плечі 12 хромосоми (12q 22-24), є однією з найпоширеніших спадкових метаболічних порушень обміну речовин і викликає маніфестуючі порушення когнітивних функцій, якщо її не лікувати. В Україні показник частоти складає 1:7000 новонароджених. Ця спадкова патологія входить до обов'язкового переліку захворювань, які перевіряють у новонароджених у багатьох країнах світу. Скринінг новонароджених став можливим завдяки технології забору крові на спеціальний фільтрувальний папір.

Спочатку діагностику проводили бактеріологічним методом, потім флюорометрією, а з 2020 року – тандемною мас-спектрометрією [20,31]. На сьогоднішній день в світі обстежено понад 35 мільйонів новонароджених. Це призвело до встановлення діагнозу понад 3500 дітей із ФКУ або легкою гіперфенілаланінемією. Ведення цих дітей з часом покращилося, зокрема завдяки методам біохімії та молекулярної генетики, які призвели до точного діагнозу та появи медикаментозного лікування сапроптерином. Завдяки цьому скринінгу, який дозволяє раннє лікування, прогноз ФКУ був змінений, і, хоча можуть виникнути неврологічні або поведінкові проблеми, ці пацієнти сьогодні живуть нормально [177].

Біотинідазна недостатність – це аутосомно-рецесивний метаболічний розлад, при якому спостерігається недостатність біотину в організмі, що спричинена мутацією в гені *BTD*, розташованому в хромосомі 3, регіон 3p25.1. Частота захворювання у середньому складає 1:60 000. Дефіцит ферменту біотинідази є вродженою помилкою метаболізму біотину, спричиненою двоалельними патогенними варіантами в гені *BTD*. Існує дві форми, частковий і глибокий дефіцит *BTD*, які можна успішно лікувати фармакологічними дозами біотину, що виправдовує включення цього розладу в скринінг новонароджених у багатьох країнах [36]. Хворі не можуть переробити біотин, що призводить до гетерогенних симптомів, які є в основному неврологічними та шкірними. Раннє лікування препаратами біотину може запобігти незворотним неврологічним пошкодженням і рекомендоване пацієнтам із глибоким дефіцитом, що визначається як активність ферменту <10% від середньої норми. Молекулярно-генетичне тестування використовується разом з біохімічним аналізом для діагностики та лікування. Клінічна картина та симптоми біотинідазної недостатності залежать від ступеня дефіциту ферменту. Проявами синдрому є неврологічні порушення: судоми, гіпотонія м'язів та слабкість кінцівок, атаксія, парез, втрата слуху, атрофія зорового нерва, висипи на шкірі (у тому числі себорейний дерматит та псоріаз) алопеція та облісіння. Якщо захворювання не лікувати, то цей розлад може швидко призвести до коми та смерті. Отже,

клінічна картина біотинідазної недостатності є маніфестуючою та охоплює неврологічні, метаболічні, дерматологічні та сенсорні порушення. Фармакратерapia біотином забезпечить запобігання прогресу захворювання та покращення стану пацієнта [20,48].

1.5 Способи оцінки нейропсихологічних порушень у дітей з різноманітною спадковою патологією

Насправді, один чи декілька таких симптомів можуть проявлятися і у дітей без РАС, через це для підтвердження діагнозу потрібне комплексне спостереження. Для оцінки розвитку й попередньої діагностики РАС розроблено численний скринінговий інструментарій. Першим скринінговим тестом для встановлення ризику (низький, середній, високий) РАС є опитувальник СНАТ (Checklist for Autism in Toddlers). Опитування, що розроблене для спостереження за поведінкою дитини у віці 18 місяців, займає близько 15 хв. СНАТ-опитувальник виявляє наявні відхилення у психофізичному розвитку дитини і дає можливість виявити дітей, які формують групу ризику у яких передбачають аутизм. М-СНАТ («Модифікований список ознак аутизму в малюків», Modified Checklist for Autism in Toddlers), створений для проведення скринінгового обстеження на розлади аутичного спектра у дітей у віці від 16 до 30 місяців. [33].

Другим етапом обстеження при входженні дитини у групу ризику є ADI-R («Діагностичне інтерв'ю», The Autism Diagnostic Interview-Revised). Являє собою інтерв'ю з батьками дітей більше 18 місяців, що ввійшли у групу ризику по М-СНАТ. ADI-R охоплює питання для оцінки якості соціальної взаємодії дитини з іншими людьми, спілкування і мовлення, моделі поведінки і незвичні сенсорні уподобання. Тривалість інтерв'ю до 2 годин.

«Дитяча рейтингова шкала аутизму» (Childhood Autism Rating Scale, CARS) містить 15 пунктів: взаємини з людьми, наслідування, емоційні реакції, моторна спритність, використання об'єктів, адаптаційні зміни, зорова реакція,

смакову і нюхову реакції, тактильна реакція, тривожні реакції, страхи, вербальна комунікація, невербальна комунікація, рівень активності дитини, рівень інтелектуального розвитку [33,134].

«Золотим стандартом» є шкала спостереження для діагностики аутизму (The Autism Diagnostic Observation Schedule, ADOS), яка дає можливість спостерігати за соціальною і комунікативною поведінкою, пов'язану з діагнозом, загальні розлади розвитку. Містить 4 модулі, які підбирають залежно від його рівня мовлення і віку. Перший модуль розрахований для дітей з ускладненим мовленням або немовних дітей; другий – для дітей, які мають незначні проблеми з мовленням; третій модуль для дітей, які вільно розмовляють; модуль 4 – до підлітків і дорослих, які вільно розмовляють. Шкала спостереження для діагностики аутизму (ADOS) дозволяє проводити диференційну діагностику відхилень у розвитку, яка визначає тип і категорію порушення [16,33].

Нейропсихологічні порушення це різноманіття (спектр) проявів однієї і тієї ж складності – складності у соціальному спілкуванні і комунікації. Але, як виявляється, нейророзвиткові порушення це не тільки психіатрична чи психолого-педагогічна проблематика, тут вагоме місце займає генетична складова. У дітей з порушеним розвитком виявляють хромосомні і генетичні захворювання, аномалії головного мозку, хвороби обміну речовин. Така патологія може супроводжуватися симптомами з боку інших органів та систем (травної, шкіри, органу зору, сполучної та кісткової тканини, сечовидільної та гепатобіліарної систем), які часто залишаються поза увагою клініцистів. Тому кожен випадок порушеного розвитку у дитини потребує різнобічного комплексного обстеження із залученням мультидисциплінарної команди фахівців. Довгий час зв'язку порушеного нейророзвитку з другими клінічними симптомами не надавали вагомому значення, але частота випадків, коли при аутизмі діагностувалися інші симптоми або полісистемне ураження організму, змусив науковців і практиків задуматися. Цей термін пояснює те, що порушення нейророзвитку це симптом іншого спадкового захворювання [60].

Міжнародні організації з питань вивчення нейророзвитку (American

College of Medical Genetics and Genomics та American Academy of Neurology and Child Neurology Society) вважають доцільними аналіз ДНК при аутизмі [140]. Усі рекомендовані генетичні дослідження мають чотири послідовних етапи: каріотипування, хромосомний мікроматричний аналіз, секвенування окремих генів та повноекзомне секвенування.

Отже, кожен випадок порушеного розвитку у дитини потребує різнобічного комплексного обстеження із залученням мультидисциплінарної команди фахівців для виключення чи діагностування спадкової патології і обрання правильного маршруту діагностики. Застосування стандартизованої карти спостереження за розвитком дитини забезпечить систематизований підхід до вивчення нейропсихологічного статусу на ранніх етапах індивідуального розвитку дитини. Впровадження зазначеного інструментарію у поєднанні з міждисциплінарною моделлю дозволить підвищити інформативність діагностичного процесу, буде сприяти ранньому виявленню нейророзвиткових порушень, а також створить передумови для вдосконалення алгоритмів ранньої діагностики, з урахуванням етіологічного чинника та індивідуального клінічного профілю дитини.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика обстежених дітей, у яких діагностована різноманітна спадкова патологія

Для досягнення мети та виконання поставлених завдань дисертаційного дослідження було відібрано 70 дітей із різноманітною спадковою патологією віком від 1 до 7 років та 32 дітей контрольної групи того ж віку без фенотипічних ознак спадкової патології. Батькам усіх дітей було проведено анкетування для оцінки психологічних особливостей їх нащадків в умовах медико-генетичного центру ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» (м. Львів, вул. Лисенка, 31-а).

Діти, у яких діагностована різноманітна спадкова патологія, були розділені на 3 групи (табл.2.1): хромосомна патологія (21 дитина), мікрodelеційні синдроми (21 дитина) та моногенна патологія (28 дітей). Пацієнтам цих трьох груп для верифікації діагнозу були проведені цитогенетичні та молекулярно-генетичні дослідження.

На рисунку 2.1 представлена стовпчаста діаграма, що ілюструє розподіл дітей за статтю серед груп із різноманітною спадковою патологією (хромосомні, мікрodelеційні, моногенні синдроми) та контрольної групи.

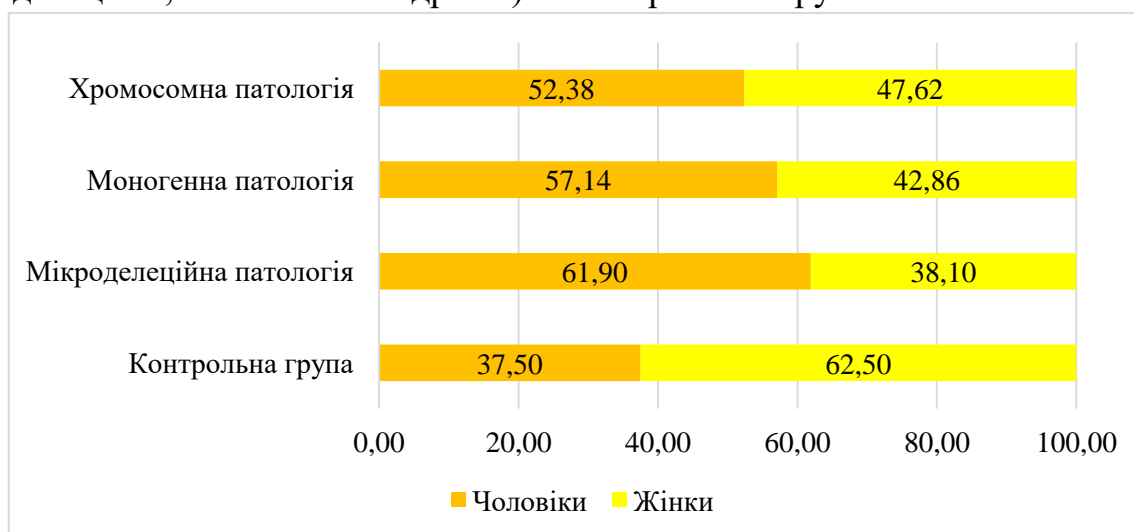


Рисунок 2.1 – Розподіл за статтю дітей з різноманітною спадковою патологією та контрольної групи (%)

Для кожного пацієнта з груп дослідження від батьків були отримані та підписані інформовані добровільні згоди для проведення лабораторного, інструментального обстеження та оцінки психомоторного розвитку у дитини.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження з різноманітною спадковою патологією були:

- вік пацієнтів більше 1 року і менше 7 років;
- наявність порушеного нейророзвитку дитини, як основної патології;
- інформована згода дітей та батьків на участь в дослідженні.

Критеріями виключення з набору до дослідження ґрунтувалися на таких факторах:

- вік менше 1 року, та понад 7 років
- діти з порушеним нейророзвитком внаслідок інфекційного генезу ураження ЦНС;
- відмова від участі у дослідженні на будь-якому етапі.

Для виконання поставлених завдань дисертаційного дослідження був проведений регресійний аналіз за результатами якого всі пацієнти були поділені в залежності від рівня та типу психологічних порушень .

2.2 Методи дослідження

Під час проведення дослідження було застосовано наступні методи: анкетне опитування, цитогенетичні та молекулярно-генетичні дослідження, метод ультразвукової діагностики, огляд вузькопрофільних фахівців (ортопед, ендокринолог, офтальмолог), біохімічні методи обстеження.

2.2.1 Анкетне опитування

Нами було проведено анкетне опитування за допомогою спеціально розроблених анкет (додаток Г). Фіксація анкетних даних на прийомі у лікаря включали, зокрема, відомості про вік дитини, діагноз захворювання, стать,

шкідливі звички кожного з батьків, шкідливість середовища праці матері до народження дитини, черговість вагітності та черговість пологів.

2.2.2 Оцінка психологічного та когнітивного розвитку у дітей з порушеннями психомоторного розвитку

Карта нейророзвитку дитини включала дані про велику моторику і зорово-рухову координацію, рівновагу, латеризацію (основна рука/нога), реакція на слух, мануальні здібності, графомоторику, поведінку агресивну й автоагресивну, стосунки з терапевтом, наслідування, концентрація уваги, поведінка дитини протягом візиту [134]. Карту спостереження переведено в бальну шкалу. Складники кожної сфери оцінено від 1 до 3 балів, виведено сумарний бал прояву порушення у кожній сфері. Функція оцінювалася у 1 балів – коли дитина самостійно виконувала ту чи іншу дію, і/чи поведінка або реакція була адекватними віку дитини; 2 бали дитина отримує, коли вона потребує допомоги дорослого для виконання того чи іншого завдання, або поведінка чи реакція дитини є не зовсім адекватною її віку, але це в межах норми; 3 бали дитина отримує, коли виконання того чи іншого завдання для дитини є непосильним, або дитина не пробує його виконати, а реакція чи поведінка є надто бурхливими чи загальмованими, що не відповідає віку дитини.

Згідно до вимог комітету з біоетики “Про проведення лабораторних досліджень біологічного матеріалу” від батьків кожної дитини отримана письмова згода на обстеження їх дітей згідно Універсальної декларації з біоетики та прав людини ЮНЕСКО прийнятої у 2005 р., в м. Париж (Франція) та Гельсинської декларації з прав людини Всесвітньої медичної асоціації в останній редакції, прийнятої на 64-й генеральній асамблеї у 2013 р. в м. Форталеза (Бразилія).

2.2.3 Методи генетичних обстежень

Методика цитогенетичного обстеження включає забір зразка (клітини

крові), культивування (стимуляція до поділу, щоб отримати метафазні пластини), обробка, фіксація та готування до мікроскопії (клітини обробляють колхіцином для зупинки метафазного поділу), забарвлення хромосом (G – бандування). Мікроскопічно цитогенетик аналізує структуру та кількість хромосом, запідозрює хромосомну патологію, проводить інтерпретацію результатів згідно Міжнародної системи цитогеномічної номенклатури людини (ISCN - International system for Human Cytogenomic Nomenclature).

Каріотипування – цитогенетичний метод, який визначає загальну кількість хромосом, їх розмір та форму. Саме числова і структурна стабільність хромосом є найважливішою умовою формування здорового організму. При проведенні цитогенетичного дослідження можна виявити порушення не тільки кількості хромосом, а й їх структури, які супроводжуються зміною фенотипу - ураженням ЦНС, розумовою відсталістю, полісистемністю ураження. Прикладом можуть бути синдроми із збільшенням аутосом – синдром Дауна (трисомія 21), Едвардса (трисомія 18). До синдромів, які викликані зміною кількості статевих хромосом, відносяться синдром Клайнфельтера (47, XXY), який може супроводжуватися зниженим рівнем інтелекту та Тернера (45, XO). Окрім того, зустрічаються хромосомні мутації – порушення структури хромосом внаслідок транслокацій (міжхромосомні перебудови), делеції (втрата ділянки хромосоми), дублікації (повторення ділянки хромосоми), інсерції (вставка додаткової ділянки у хромосому), кільцева хромосома (коли кінці хромосоми зливаються) тощо.

За допомогою дослідження каріотипу можна визначити лише великі структурні перебудови. Якщо мова йтиме про мікрodelеції і мікродуплікації, то вони, на жаль, є невидимі під мікроскопом. Тобто, якщо у дитини з порушенням розвитку каріотип є нормальним, потрібно використовувати наступний етап генетичного дослідження – FISH-метод (Fluorescence in situ hybridization) або ж ще більш чутливий метод – хромосомний мікроматричний аналіз. FISH-метод дозволяє побачити невеликі хромосомні перебудови, які цитогенетик не має можливості побачити при стандартному дослідженні каріотипу. Цей метод має один великий недолік – зонди є специфічними до кожної конкретної ділянки

хромосоми і відповідно, до кожного мікрделеційного синдрому потрібен окремий зонд. На практиці це виглядає так: лікар-генетик бачить фенотип пробанда і супутні вади розвитку і скеровує на FISH метод відповідної делеції. До прикладу, пробанд має надлишкову вагу, підвищений неконтрольований апетит, затримку росту, дисморфічні риси, відставання у розумовому розвитку від ровесників, який проявляється обмеженим словниковим запасом і затримкою мовлення. Всі перераховані ознаки характерні для мікрделеції 15q11-q13 або синдрому Прадера-Віллі. Метод FISH допоможе з'ясувати наявність порушення в локусі 15q11-q13, спростувати або підтвердити діагноз. Отже, для більш коректного застосування FISH-методу потрібно знати фенотипічні і клінічні ознаки, щоби шукати мікрделецію в тій чи іншій ділянці конкретної хромосоми. [104,140].

Хромосомний мікроматричний аналіз (chromosomal microarray analysis) - це високоточний метод молекулярної цитогенетики, який базується на виявленні варіацій числа копій ДНК у порівнянні з контрольним зразком. Цей метод діагностики досліджує всі клінічно значимі ділянки геному, що дозволяє з максимальною точністю виключити хромосомну патологію у обстежуваного. Тобто всі мікрделеційні, мікродуплікаційні синдроми можливо виключити одним методом одразу. Даний метод значно розширив можливості діагностики складних генетичних станів, проте він є доволі коштовним [140,178].

Секвенування нового покоління (NGS - Next-Generation Sequencing) - це високопродуктивна технологія, яка дозволяє швидко та одночасно секвенувати мільйони послідовностей ДНК одночасно. Метод значно прискорює процес вивчення геномів і має велике значення в генетичних дослідженнях, діагностиці спадкових захворювань, онкології та інших галузях медицини. Процес включає екстракцію ДНК/РНК, її фрагментацію що підлягає аналізу. Підготовка бібліотеки з адаптерами (специфічні послідовності ДНК), які дозволяють фрагментам приєднатися до поверхні секвенувального приладу та слугують "мітками" для ідентифікації. Наступний крок секвенування на спеціальних платформах (Illumina, Ion Torrent, PacBio), завантаження бібліотек у секвенатор

для зчитування послідовностей. Фрагменти ДНК копіюються і секвенуються одночасно. Це дозволяє за короткий час отримати величезну кількість даних про послідовність нуклеотидів у багатьох фрагментах. Наступним етапом є аналіз даних: отримані дані збираються за допомогою спеціальних алгоритмів, що дозволяють відновити початкову послідовність ДНК і виявляти патогенні варіанти, делеції, дуплікації або інші генетичні зміни. Секвенування нового покоління дозволяє одночасно масово секвенувати тисячі або навіть мільйони геномів, що робить цей метод значно швидшим порівняно з іншими генетичними методами. Використання секвенування нового покоління у медицині для діагностики спадкових захворювань, для виявлення мутацій в генах, які спричиняють моногенні захворювання, такі як туберозний склероз, нейрофіброматоз, фенілкетонурія тощо. NGS став важливим інструментом сучасної генетики, що дозволяє зробити медичну діагностику більш точною, швидкою та персоналізованою [42, 104, 123).

2.2.4 Використання інструментальних методів дослідження

Ультразвукове дослідження (УЗД) відноситься до неінвазивного інструментального методу обстеження. Цей найпоширеніший метод візуалізації в педіатричній практиці є методом вибору для оцінки внутрішньочеревних уражень, захворювань внутрішніх органів і вад розвитку у дітей. Для успішного проведення обстеження рекомендують пацієнтам утримуватися від їжі 8-12 годин до моменту обстеження для якісної діагностики [68]. УЗД засноване на використанні хвиль високої частоти від 1 до 20 МГц, які випромінюються спеціальним датчиком. Ці хвилі проходячи через тканини відбивається назад до датчика. Відбиті сигнали перетворюються у вигляді зображень на екрані монітора в режимі реального часу.

Лікар-УЗД, вимірюючи розміри внутрішніх органів пацієнта та співставляючи їх з віковими нормами, проводить інтерпретацію результатів, які допомагають в постановці діагнозу. Висока інформативність методу, можливість

проведення динамічних спостережень та діагностично-лікувальних процедур зробили УЗД одним із основних методів діагностики захворювань внутрішніх органів. Метод знаходиться в постійному розвитку, так як в ультразвукових діагностичних апаратах використовують все нові і нові технології, які дозволяють отримати зображення все більшим ступенем роздільної здатності. УЗД черевної порожнини дозволяє виявити конкременти, скупчення рідини, кисти, агенезію чи аплазію органу, вроджені вади розвитку, дизметаболічні порушення [68].

Ехокардіографія (ЕХО-КГ) є ключовим методом для оцінки функціонального та структурного стану серця, що дає можливість виявляти широкий спектр серцево-судинних захворювань. Це поширений метод, при якому датчик прикладається до грудної клітки пацієнта, щоб отримати зображення серця. За допомогою ЕХО-КГ оцінюється розмір серця, товщина стінок, функція клапана, стан серцевих порожнин і камер, наявність вроджених вад серцево-судинної системи.

2.2.5 Роль біохімічних методів обстеження у дітей із різноманітною спадковою патологією

Біохімічні методи обстеження у дітей із різноманітною спадковою патологією проводилися в лабораторії ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України». Ці методи в сучасній педіатрії охоплюють визначення ферментів, гормонів, білків і метаболітів за допомогою аналітичних технологій. За допомогою біохімічних методів у цьому дослідженні визначалися рівні ТТГ, АЛТ, АСТ, креатинін.

Тиреотропний гормон (ТТГ) — це гормон гіпофіза, що регулює роботу щитоподібної залози. Основними тканинами-мішенями для дії ТТГ є мозок, печінка, м'язи, серце та жирова тканина. Визначення рівня ТТГ у крові є важливим для діагностики захворювань щитоподібної залози, таких як гіпотиреоз, гіпертиреоз, та інших порушень. Дефекти синтезу, транспорту та

метаболізму цього гормону пов'язують із ендокринними захворюваннями, які часто є проявами спадкової патології. Спектр захворювань щитоподібної залози, які звертаються до фахівців є дуже різноманітним. Так, аутоімунне захворювання щитоподібної залози може бути особливо складним для лікування в дитячому віці. Потенційний вплив рівня гормонів на нервовий розвиток хворих дітей є ключовим фактором у формуванні когнітивних функцій у дитячому віці[65]. Якщо рівень гормонів щитоподібної залози у крові пацієнта занадто низький, то гіпофіз виробляє більшу кількість ТТГ, щоб спонукати щитоподібну залозу працювати інтенсивніше. При занадто високому рівні гормонів щитоподібної залози гіпофіз виробляє мало або взагалі не виробляє ТТГ. Тому, вимірявши рівень ТТГ у крові пацієнта, можна дізнатися, чи щитоподібна залоза виробляє достатній рівень гормонів [153].

Для визначення ТТГ використовують венозну кров, забрану натще. Аналіз проводять імуноферментним або хемілюмінесцентним методом. Принцип базується на взаємодії ТТГ із специфічними антитілами, які утворюють комплекс, що виявляється за допомогою світлового сигналу. Результат вимірюють автоматичним аналізатором та виражають у мкМЕ/мл. Референтні значення становлять 0,4–4,0 мкМЕ/мл (можуть незначно відрізнятися залежно від лабораторії).

При хромосомній патології та мікрделеційних синдромах може спостерігатися підвищення рівнів АЛТ і АСТ, що свідчить про можливе ураження печінки або м'язової тканини, які часто супроводжують ці стани. Це обумовлено наслідком метаболічних порушень або структурних аномалій, характерних для таких синдромів. Аланінамінотрансфераза (АЛТ) - це фермент, що міститься в клітинах печінки та бере участь у метаболізмі амінокислот. Рівень АЛТ у крові підвищується при деяких генетичних синдромах, таких як мукополісахаридози, синдром Тернера, тирозинемія або синдроми, що супроводжуються метаболічними порушеннями (вроджений гіпотиреоз, синдром Прадера - Віллі). Це, зазвичай, пов'язано з порушенням функції печінки або м'язової тканини, які часто є частиною цих синдромів. Підвищення АЛТ в

таких випадках може бути сигналом про печінкову недостатність або інші метаболічні проблеми. У 58% пацієнток з синдромом Тернера підвищення рівня печінкових ферментів у 2-3 рази перевищувало норму в порівнянні із здоровими дітьми [151].

Аспаратамінотрансфераза (АСТ) - це фермент, який присутній у клітинах різних органів, зокрема в серці, печінці, нирках і м'язах. АСТ бере участь у метаболізмі амінокислот, допомагаючи переносити аміногрупи. Підвищення рівня АСТ в крові часто вказує на пошкодження клітин органів, де цей фермент міститься, зокрема при генетичних патологіях, таких як м'язова дистрофія, тирозинемія чи біотиназна недостатність рівень АСТ може бути підвищений. Це пов'язано з пошкодженням м'язів або інших тканин, де присутній цей фермент.

Спектрофотометричний кінетичний метод використовували для визначення АЛТ та АСТ, які каталізують перенесення аміногрупи між амінокислотами та кетокислотами. Реакція супроводжується зміною концентрації NADH (нікотинамід-аденіндинуклеотиду), що вимірюється спектрофотометрично при довжині хвилі 340 нм [151].

Креатинін є кінцевим продуктом катаболізму креатину та креатинфосфату в м'язовій тканині. Він бере участь у процесі енергетичного обміну, пов'язаного з ресинтезом аденозинтрифосфату (АТФ). Через те, що креатинін утворюється зі стабільною швидкістю, залежною від маси скелетної мускулатури, він широко використовується як ендogenous маркер ниркової функції. Таким чином, креатинін є важливим індикатором метаболічного стану організму та функції нирок, але для точної оцінки стану пацієнта необхідний комплексний підхід із залученням додаткових біомаркерів та діагностичних методів.

2.2.6 Аналітично-статистичний аналіз результатів дослідження

Статистичний аналіз отриманих результатів і даних від всіх типів досліджень проводився з використанням методів описової (параметричної і

непараметричної) та аналітичної статистики із застосуванням програмного забезпечення RStudio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4-4.

Результати відповідей опитувальників представлені у вигляді відносної кількості позитивних відповідей по кожному пункту у відсотках та 95% довірчого інтервалу, який розраховувався методом кутового перетворення Фішера. Достовірність відмінностей між відносними показниками у групах перевіряли за допомогою критерію ксі-квадрат Пірсона.

При аналізі середніх величин було перевірено варіаційні ряди на нормальність розподілу. Оскільки варіаційні ряди мали негаусівський розподіл, то для їх опису використано медіану та 25 і 75 центилі – Ме (25%; 75%). Для виявлення достовірності різниці між двома групами використовували U-критерій Манна-Уїтні. Різниця вибірок вважалася достовірною при $p < 0,05$ [4].

При аналізі взаємозв'язків поміж аналізованими параметрами здійснено розрахунок парних коефіцієнтів кореляції Пірсона або Спірмена.

При побудові прогностичних моделей появи нейропсихологічних порушень у дітей із спадковою патологією нами застосовано метод логістичної регресії з прогресивною селекцією (Forward). Розрахунки проведено окремо для дітей з мікрорецесійною, із моногенною та з хромосомною патологією.

Імовірність виникнення певного нейропсихологічного порушення (m) залежно від факторів обчислювалась за формулою 2.1:

$$m = \frac{1}{1 + e^{-R}} * 100\% \quad (2.1)$$

де $e = 2,72...$ – основа натуральних логарифмів,

R – величина, обчислена за формулою 2.2:

$$R = K + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n, \quad (2.2)$$

де K - константа,

β_i - коефіцієнти при кожному факторі,

x_i - значення факторів.

Теоретично m може приймати значення від 0% (неможлива подія) до 100% (подія відбувається завжди). Межею, яка розділяє ймовірність на високу і низьку

прийнято 50%. Отримані коефіцієнти моделі аналізувалися за допомогою критерію ксі-квадрат (Chi-square).

Всі застосовані параклінічні методи дослідження були схвалені Комісією з питань біомедичної етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, протокол №5 від 23.05.2022 р.

РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ЕМПІРИЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ПСИХОЛОГІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК У ДІТЕЙ З РІЗНОМАНІТНОЮ СПАДКОВОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

3.1 Оцінка параметрів орієнтації у дітей з різноманітною спадковою патологією.

Хромосомна патологія часто супроводжується нейропсихологічними порушеннями, які є наслідком структурних або числових змін у хромосомах. У таблиці 3.1 подано порушення нейророзвитку у 21 дитини з хромосомною патологією віком від 2 до 7 років (середній вік $4,37 \pm 1,28$ років).

Таблиця 3.1

Спектр хромосомної патології при порушеному нейророзвитку

№ п/п	Назва синдрому	Кіль- кість дітей	Код МКХ -10	Чоловічий фенотип	Жіночий фенотип	Частота в попу- ляції
1	Синдром Дауна	11	Q90.0	47,XY+21	47,XX+21	1:650
2	Синдром Тернера	5	Q96.0	-	45,X0, 45,X0/46,XX	1:2000- 1:5000 дівчаток
3	Синдром Клайн- фельтера	3	Q98.4	47,XXY 47,XXY/ 46,XY	-	1:700 хлопчи- ків
4	Незбалан- совані транслокації	2	Q99	45 XY del (13;14) (q10;q10)	46, XX, del (7) (p12p11.1)	1:1000

Найчастіше нейропсихологічні порушення зустрічалися у дітей із синдромом Дауна – 11 (52,38 [95% ДІ 31,45-72,88] %) випадків. Друге місце займали дівчатка з синдромом Тернера – 5 (23,81 [8,50-43,84] %) випадків (рис. 3.1), де батьки скаржилися на затримку мовленнєвих функцій, тому вони

звернулися на консультацію до лікаря генетика у медико-генетичний центр ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України».

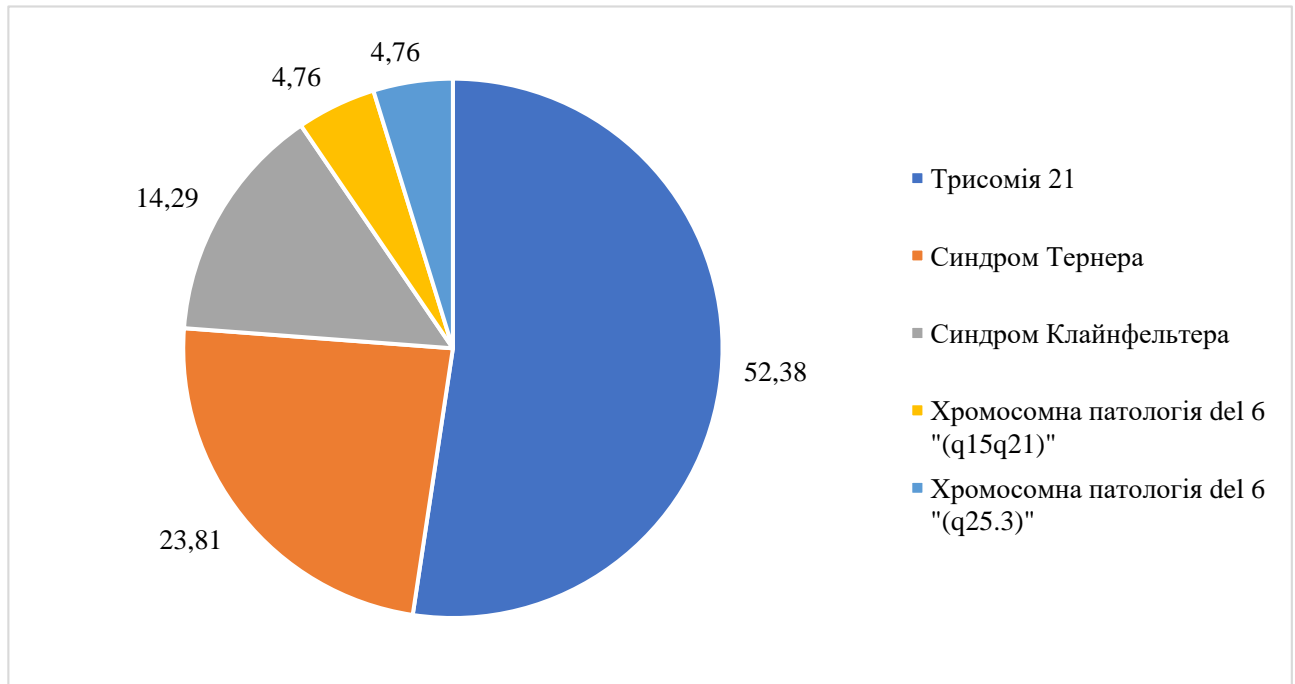


Рисунок 3.1 – Структура розподілу дітей з хромосомною патологією (%)

Незбалансовані транслокації були діагностовані у 2 (9,52 [0,99-25,35] %) дітей. У 3 (14,29 [2,99-32,02] %) хлопчиків віком 5-6 років був діагностований синдром Клайнфельтера, де найчастіше спостерігалися порушення концентрації уваги.

У таблиці 3.2 подана оцінка параметрів орієнтації у дітей з хромосомною патологією порівняно з контрольною групою. Достовірно частіше ($p < 0,001$) у дітей з хромосомною патологією була порушена велика моторика (10 (9;14) балів) в порівнянні з дітьми контрольної групи (4 (4;6) бали). Найчастіше це проявлялося у дітей із синдромом Дауна, яким було дуже важко підстрибнути на обох ногах і здійснити стрибки у довжину.

При порівнянні зорової реакції (дитина може більше цікавитися своїм відображенням у дзеркалі або світлом, ніж однолітками, може інколи просто дивитися в стелю і не дивитись під час візиту у вічі лікарю) у дітей з хромосомною патологією встановлено, що вона достовірно відрізнялася ($p < 0,001$) від контрольної групи: 6 (6;8) балів проти 3 (2;4) балів відповідно.

Таблиця 3.2

Оцінка параметрів орієнтації у дітей з хромосомною патологією, у яких діагностовано порушення нейропсихологічного розвитку (Me (25%; 75%), бали)

Групи	Велика моторика	Реакція на слух	Зорова реакція	Чуттєва реакція	Рівновага	Мова	Латеризація
Хромосомна патологія (основна група), n=21	10 (9;14)	6 (5;8)	6 (6;8)	5 (4;7)	4 (3;4)	3 (2;3)	2 (2;6)
Контрольна група, n=32	4 (4;6)	4 (4;4)	3 (2;4)	2 (1;2)	2 (2;3,25)	0,5 (0;1)	3,5 (2;4)
<i>P</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,022	<0,001	0,72

При спостереженні чуттєва реакція у дітей з хромосомною патологією (5 (4;7) балів) достовірно відрізнялася ($p < 0,001$) від контрольної групи (2 (1;2) бали). Діти із незбалансованими транслокаціями уникали шумних звуків, відчували дискомфорт від легких дотиків при їх обстеженні.

У такій сфері як рівновага (важко стояти на одній нозі, відхилення при проходженні по прямій лінії) при хромосомній патології встановлено, що вона достовірно відрізнялася ($p < 0,022$) від контрольної групи: 4 (3;4) бали проти 2 (2;3,25) балів відповідно.

Окрім того, батьки дітей з хромосомними захворюваннями часто скаржилися, що їхні нащадки реагували на різні звуки із значним запізненням, а іноді не могли вказати напрямок походження звукового джерела. Найчастішим симптомом у таких дітей було затуляння вух обома руками при різких звуках. Тому достовірно частіше ($p < 0,001$) у дітей з хромосомною патологією була порушена реакція на слух (6 (5;8) балів) в порівнянні з дітьми контрольної групи (4 (4;4) бали). У пацієнтів основної групи достовірно частіше ($p < 0,001$) спостерігалися труднощі в мові (3 (2;3) бали), зокрема ехолалія, неправильне використання слів в реченні, часто неосмислене повторення тексту, зайві

запитання, що не стосуються теми бесіди, в порівнянні з дітьми контрольної групи (0,5 (0;1) балів). Найбільш уразливими в питаннях мови були діти з синдромом Дауна, які частково або зовсім не розуміли звернень до них як лікаря, так і батьків. У дівчаток з синдромом Тернера мова іноді була невиразною, проте вони розуміли звернену мову і могли виконувати інструкції. У хлопчиків з синдромом Клайнфельтера фіксувалися труднощі включення мовлення.

Хоча рівновага у цих дітей також порушена і є достовірна різниця ($p < 0,022$) в порівнянні з контрольною групою, проте цей параметр є менш вираженим, ніж у сенсорних і моторних реакціях, що може вказувати на менш серйозні порушення в даній сфері.

Відсутність статистично суттєвих відмінностей ($p > 0,05$) в проявах латералізації між групами дітей може свідчити про те, що цей показник не є критично порушеним у дітей з хромосомною патологією.

У таблиці 3.3 наведено порівняльну оцінку комунікативних та поведінкових навичок у дітей з хромосомною патологією та контрольною групою. Оцінено такі параметри як мануальні здібності, наслідування, концентрація уваги, експресія поведінки, ставлення до лікаря, пізнавальні здібності та поведінка на візиті.

Більшість з них мали суттєві відмінності у порівнянні з контрольною групою. Зокрема, в групі дітей з хромосомною патологією показник наслідування становить 1 (1;2) бал, що є достовірно вище порівняно з контрольною групою (1 (0;2) бали), $p = 0,036$. Параметр концентрація уваги у пацієнтів з хромосомною патологією також значно вищий (1 (1;2) балів) порівняно з контрольною групою (0,5 (0;1) балів), $p = 0,050$. Показник експресії відповідно у цих групах склав 1 (1;1) бал проти 1 (0;1) балу, $p = 0,008$, а параметр поведінки: 1 (1;2) бал проти 1 (0;1) балу відповідно, $p = 0,015$.

Таблиця 3.3

**Оцінка комунікативних та поведінкових навичок у дітей з
нейророзвитковими порушеннями, у яких діагностована хромосомна
патологія (Me (25%; 75%), бали)**

Групи	Мануальні здібності	Наслідкування	Концентрація уваги	Експресія	Поведінка	Стосунки з лікарем	Пізнавальні здібності	Поведінка на візиті
Хромосомна патологія, n=21	1 (1;2)	1 (1;2)	1 (1;2)	1 (1;1)	1 (1;2)	1 (1;1)	5 (4;6)	1 (0;2)
Контрольна група, n=32	0 (0;1)	1 (0;1)	0,5 (0;1)	1 (0;1)	1 (0;1)	1 (0,75;1)	0 (0;1,25)	1 (0;1)
<i>P</i>	0,06	0,036	0,050	0,008	0,015	0,89	<0,001	0,22

Щодо показників пізнавальних здібностей, то вони були значно більшими у дітей з основної групи (5 (4;6) балів) в порівнянні з дітьми контрольної групи (0 (0;1,25) балів, $p < 0,001$). Хворим дітям не вдавалося правильно відповісти на більшість питань, що стосувалося оглядових дитячих картинок, вони не могли назвати правильної цифри, настрої дитини часто змінювався як впродовж консультації лікаря, так і вдома. Дитина проявляла значну активність, все рухала в кабінеті, вивчала оточення занадто часто або пильно.

Мануальні здібності, ставлення до лікаря та поведінка на візиті не показали достовірних відмінностей між групами. У цих дітей спостерігаються значні порушення в комунікативних і поведінкових навичках, що вимагає індивідуального підходу до корекції розвитку. Так, показник мануальних здібностей (1 (1;2) бал) у дітей з хромосомною патологією був незначно вищим, ніж у контрольній групі (0 (0;1) балів) ($p = 0,06$). За параметром поведінка на візиті показник для основної групи становить 1 (0;2) бал, а в контрольній групі 1 (0;1) бал, $p = 0,22$. Показник стосунків з лікарем відповідно в обох групах склав: 1 (1;1) бал та 1 (0,75;1) бал, $p = 0,89$.

3.2 Порівняльна характеристика комунікативних та поведінкових навичок у дітей з мікрделеційною патологією

Мікрделеційний синдром – це стан, викликаний відсутністю частини хромосоми, що призводить до втрати одного або декількох генів у цій ділянці. Такі генетичні дефекти часто мають серйозні наслідки для розвитку та здоров'я дитини. Мікрделеційні синдроми утворюють спектр станів, які впливають на нейророзвиток, порушуючи формування, функціонування та взаємодію нейрональних мереж. Кожен синдром має унікальний патогенетичний механізм, але загальною особливістю є когнітивні, поведінкові та психіатричні розлади. Нейропсихологічні порушення при мікрделеційних синдромах є однією з ключових характеристик цих станів. Вони пов'язані з порушенням функцій центральної нервової системи через втрату генів, важливих для когнітивного розвитку, поведінки та психоемоційного стану.

З-поміж 21 дитини з мікрделеційною патологією найбільш часто зустрічався синдром Прадера-Віллі – у 11 дітей (52,38 [31,45-72,88] %), дещо рідше були поширені синдроми Ангельмана та Вільямса: їх мали по 3 дитини (14,29 [2,99-32,02] %). Двоє дітей (9,52 [0,99-25,35] %) страждали на синдром Сотоса та по 1 дитині (4,76 [0,00-17,67] %) – на синдроми Сміта-Магеніса і котячого крику (рис. 3.2).

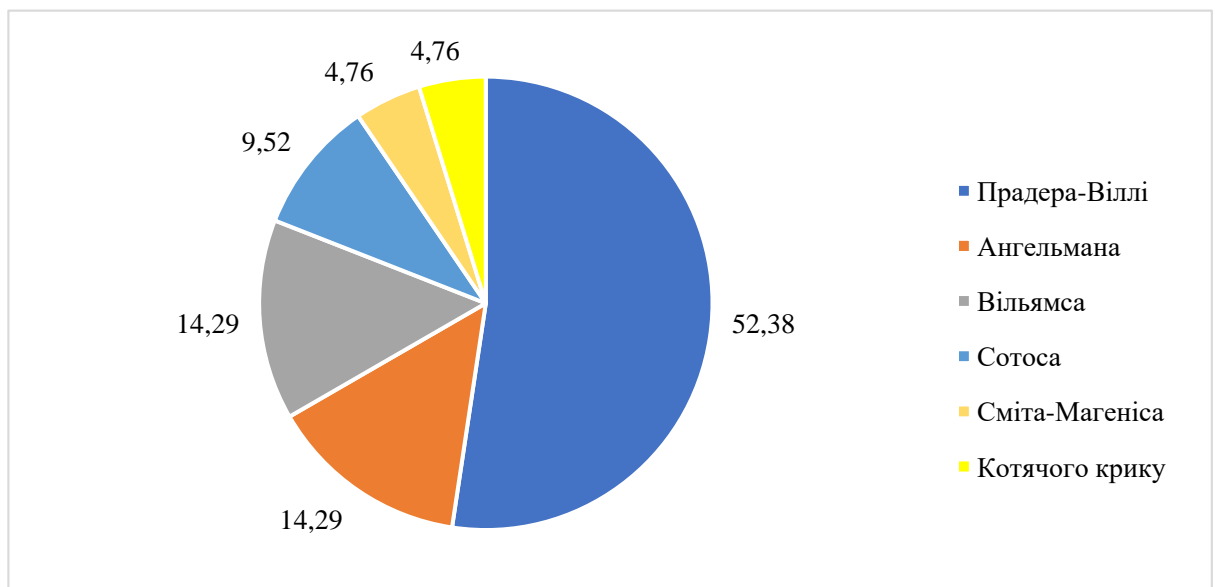


Рисунок 3.2 – Структура розподілу дітей з мікрделеційною патологією (%)

Основні клінічні прояви цих синдромів залежать від розташування та розміру делеції, а також від специфічних генів, які були втрачені. Нейророзвиткові порушення є одними з найбільш поширених характеристик. Вони включають затримку когнітивного, моторного та мовленнєвого розвитку, труднощі в навчанні та соціальній адаптації, а також порушення уваги, імпульсивність і виконавчі дисфункції. У деяких випадках спостерігаються аутистичні риси, такі як соціальна ізоляція та стереотипна поведінка, або розлади поведінки, наприклад, агресія, тривожність і гіперактивність.

Часто зустрічаються вроджені вади розвитку, які можуть вражати серцево-судинну систему (вади перегородок, тетрада Фалло), обличчя (мікрогнатія, гіпертелоризм), череп (мікроцефалія, макроцефалія), кінцівки (вкорочені пальці) та сечостатеву систему (вади розвитку нирок, гіпоспадія). Психіатричні та емоційні порушення включають тривожні розлади, депресію, емоційну лабільність і підвищений ризик розвитку шизофренії (особливо при синдромі 22q11.2). Імунна система також може бути уражена: це може проявлятися імунодефіцитами, зниженням кількості Т-клітин і схильністю до частих інфекцій.

Епілепсія є поширеним симптомом при багатьох мікрodelеційних синдромах, таких як синдром Ангельмана чи 16p11.2. Ендокринні порушення, зокрема гіпокальціємія та затримка росту, також характерні для деяких з них. Сенсорні порушення можуть включати проблеми з зором (катаракта, катаракта, косоокість), слухом (втрата слуху) та сенсорною інтеграцією (надмірна чутливість до звуків, світла, текстур). Для кожного мікрodelеційного синдрому характерні свої специфічні прояви. При синдромі 22q11.2 часто зустрічаються серцеві дефекти, імунодефіцити та затримка розвитку, а також високий ризик шизофренії. Синдром Вільямса-Бойрена характеризується гіперсоціальною поведінкою, затримкою розвитку просторових навичок і серцево-судинними аномаліями. При синдромі Ангельмана відзначаються епілепсія, відсутність мовлення та характерна “щаслива” поведінка. Діагностика мікрodelеційних синдромів базується на використанні таких методів, як кариотипування, FISH та

секвенування нового покоління (NGS). Лікування є переважно симптоматичним і може включати логопедичну, неврологічну та кардіологічну терапію, а також медикаментозну корекцію психіатричних розладів. Важливим є генетичне консультування для сімей, у яких вже народилася хвора дитина і які планують ще мати дітей. Таким чином, мікрделеційні синдроми вимагають мультидисциплінарного підходу для ефективної діагностики та лікування, а також індивідуалізованого підходу до кожного пацієнта.

Спектр мікрделеційної патології при порушеному нейророзвитку наведено у таблиці 3.4.

У таблиці 3.5 представлено результати порівняння параметрів орієнтації у дітей з мікрделеційними синдромами та контрольної групи. Параметри включають різні аспекти сенсорної та моторної реакції, таких як моторика, реакція на слух, зорові та чуттєві реакції, рівновага, мова та латералізація.

Таблиця 3.4

Спектр мікрделеційної патології при порушеному нейророзвитку

№ п/п	Назва синдрому	ОМІМ	Кількість дітей	Код МКХ-10	Ген	Локус (делеція)	Тип успадкування	Частота в популяції
1	Синдром Прадера-Віллі	176270	11	Q87.1	<i>SNRPN, NDN</i>	15q11-13 (батьківська хромосома)	АД, спорадично	1:12 000
2	Синдром Ангельмана	105830	3	Q93.5	<i>UBE3A</i>	15q11.2-13 (материнська хромосома)	АД, спорадично	1:10 000-1:20 000
3	Синдром Вільямса-Борейна	194050	3	Q93.8	<i>CLIP2, ELN, GTF2I, GTF2IRD1</i>	7q11.23	АД, спорадично	1:20000
4	Синдром Сотоса	117550	2	Q87.3	<i>NSD1</i>	5q35	АД, спорадично	1:14 000
5	Синдром Сміта-Магеніса	182290	1	Q93.8	<i>RAI1</i>	17q11.2	АД, спорадично	1:15 000-1:25 000
6	Синдром котячого крику (синдром Лежена)	123450	1	Q93.4	<i>SEMA5A, CTNND2</i>	5p15.2	спорадично	1:50000

Примітки: АД – аутосомно-домінантний

Таблиця 3.5

Оцінка параметрів орієнтації у дітей з мікрodelеційними синдромами (Ме (25%; 75%), бали)

Групи	Велика моторика	Реакція на слух	Зорова реакція	Чуттєва реакція	Рівновага	Мова	Латералізація
Мікрodelеційні с-ми, n=21	12 (9;14)	5 (4;6)	5 (5;6)	4 (4;5)	4 (3;4)	2 (2;3)	2 (1;2)
Контрольна група, n=32	4 (4;6)	4 (4;4)	3 (2;4)	2 (1;2)	2 (2;3,25)	0,5 (0;1)	3,5 (2;4)
<i>P</i>	<0,001	0,009	<0,001	<0,001	0,010	<0,001	0,020

Показник великої моторики у дітей з мікрodelеційними синдромами був суттєво більшим (12 (9;14) балів), ніж у дітей контрольної групи (4 (4;6) балів, $p<0,001$). У всіх дітей із синдромом Прадера-Віллі були діагностовані значні порушення великої моторики.

При оцінці реакції на слух у дітей з мікрodelеційними синдромами виявлено, що такі діти також мають значно вищий показник (5 (4;6) балів) порівняно з контрольною групою (4 (4;4) бали, $p=0,009$), що свідчить про порушення в слуховій орієнтації. Так само й показник зорової реакції є вищим у дітей з мікрodelеційними синдромами (5 (5;6) балів), ніж у дітей контрольної групи (3 (2;4) бали, $p<0,001$).

Показники чуттєвої реакції та рівноваги у дітей з мікрodelеційними синдромами були на одному рівні і становили відповідно 4 (4;5) бали та 4 (3;4) бали, що вказує на більші труднощі в цьому аспекті таких дітей порівняно з контрольною групою, де ці показники були достовірно нижчими: 2 (1;2) бали та 2 (2;3,25) бали, $p<0,01$ відповідно. Показник мовленнєвого розвитку у дітей з мікрodelеційними синдромами був дещо нижчим і становив 2 (2;3) бали, проте це все ж вище, ніж у контрольній групі (0,5 (0;1) балів, $p<0,001$), що свідчить про суттєві труднощі в розвитку мови у основній групі.

При обстеженні латералізації у дітей з мікрodelеційними синдромами цей параметр становить 2 (1;2) бали, що вказує на проблеми з латералізацією порівняно з контрольною групою, де цей показник був суттєво більшим (3,5 (2;4) бали, $p=0,020$)

У таблиці 3.6 подано порівняльну оцінку комунікативних та поведінкових навичок у дітей з мікрodelеційними синдромами (основна група) та контрольної групи. Вона включає параметри, що оцінюють різні параметри розвитку, такі як мануальні здібності, наслідування, концентрацію уваги, експресію поведінки, ставлення до лікаря, пізнавальні здібності та поведінку на візиті.

Таблиця 3.6

**Оцінка комунікативних та поведінкових навичок у дітей з
нейророзвитковими порушеннями у яких встановлено мікрodelеційні
синдроми (Me (25%; 75%), бали)**

Групи	Мануальні здібності	Наслідування	Концентрація уваги	Експресія	Поведінка	Стосунки з лікарем	Пізнавальні здібності	Поведінка на візиті
Мікрodelеційна патологія, n=21	1 (0;1)	1 (1;1)	2 (2;2)	1 (1;1)	1 (1;2)	1 (1;1)	5 (4;6)	1 (1;1)
Контрольна група, n=32	0 (0;1)	1 (0;1)	0,5 (0;1)	1 (0;1)	1 (0;1)	1 (0,75;1)	0 (0;1,25)	1 (0;1)
<i>P</i>	<i>0,62</i>	<i>0,11</i>	<i><0,001</i>	<i>0,025</i>	<i>0,022</i>	<i>0,53</i>	<i><0,001</i>	<i>0,024</i>

Концентрація уваги у дітей з мікрodelеційними синдромами має вищий показник: 2 (2;2) бали порівняно з контрольною групою 0,5 (0;1) бали. Ця різниця є статистично значущою ($p<0,001$). Показники експресії, поведінки та поведінки на візиті у дітей основної групи також були достовірно вищими (1 (1;1) бал, 1 (1;2) бал, 1 (1;1) бал), ніж у контрольній групі (1 (0;1) бал, $p<0,05$).

Найвищим з-поміж комунікативних та поведінкових навичок у дітей з мікрodelеційними синдромами був показник пізнавальних здібностей, який

становив 5 (4;6) балів, що суттєво вище, ніж у дітей контрольної групи (0 (0;1,25) балів, $p < 0,001$).

Інші показники комунікативних та поведінкових навичок не має значущих відмінностей між досліджуваними групами, проте все ж були незначно більшими у дітей з мікроделеційними синдромами. Зокрема, показник мануальних здібностей становить 1 (0;1) бал проти 0 (0;1) балів у контрольній групі; показник наслідування – 1 (1;1) бал проти 1 (0;1) балу; показник стосунків з лікарем – 1 (1;1) бал проти 1 (0,75;1) балу відповідно, $p > 0,05$.

3.3 Особливості комунікативних та поведінкових навичок у дітей з моногенною патологією

Переважно моногенна патологія пов'язана з порушенням нейророзвитку, оскільки мутації, які виникають в конкретному гені, одночасно впливають на розвиток нервової системи. У таблиці 3.7 подано спектр моногенної патології при порушеному нейророзвитку, тип успадкування, частоту в популяції, уражений ген. Серед 28 дітей з моногенною патологією найчастіше діагностувалися нейрофіброматоз I та II типу, туберозний склероз (рис. 3.3).

Таблиця 3.7

Спектр моногенної патології при порушеному нейророзвитку

№ п/п	Назва синдрому	ОМІМ	Кількість дітей	Код МКХ-10	Ген	Локус	Тип успадкування	Частота в популяції
1	Нейрофіброматоз I типу	162200	9	Q85.0	<i>NF1</i>	17q11.2	АД	1:3 500
2	Туберозний склероз	191100	2	Q85.1	<i>TSC1</i>	9q34	АД	1:6 000
3	Нейрофіброматоз II типу	101000	2	Q85.0	<i>NF2</i>	22q12	АД	1:5 000
4	Синдром Нунан	163950	2	Q87.1	<i>PTPN11</i>	12q24	АД	1:80 000
5	Синдром Драве	607208	1	G.40	<i>SCN1A</i>	2q24	АД	1:20 000
6	Синдром ранньої епілептичної енцефалопатії	613720	1	G40.4	<i>KCNQ2</i>	20q13	АД	1:100 000
7	Фенілкетонурія	261600	4	E70.0	<i>PAH</i>	12q23	АР	1:7 000
8	Біотиназна недостатність	253260	2	E72	<i>BTD</i>	3p25	АР	1:60 000
9	Синдром Елліса – ван Кревельда1	225500	1	Q77.6	<i>EVC</i>	4p16	АР	1:80 000
10	Синдром Жубера	213300	1	Q04.3	<i>CPLANE1</i>	9q34	АР	1:100 000
11	Синдром Ашер	608400	2	H35.5	<i>USH2A</i>	1q41	АР	1:30 000
12	Синдром Ретта	312750	1	F84.2	<i>MECP2</i>	Xq28	X- зч	1:10 000

Примітки: АД – аутосомно-домінантний, АР – аутосомно-рецесивний, Х-зч – Х-зчеплений

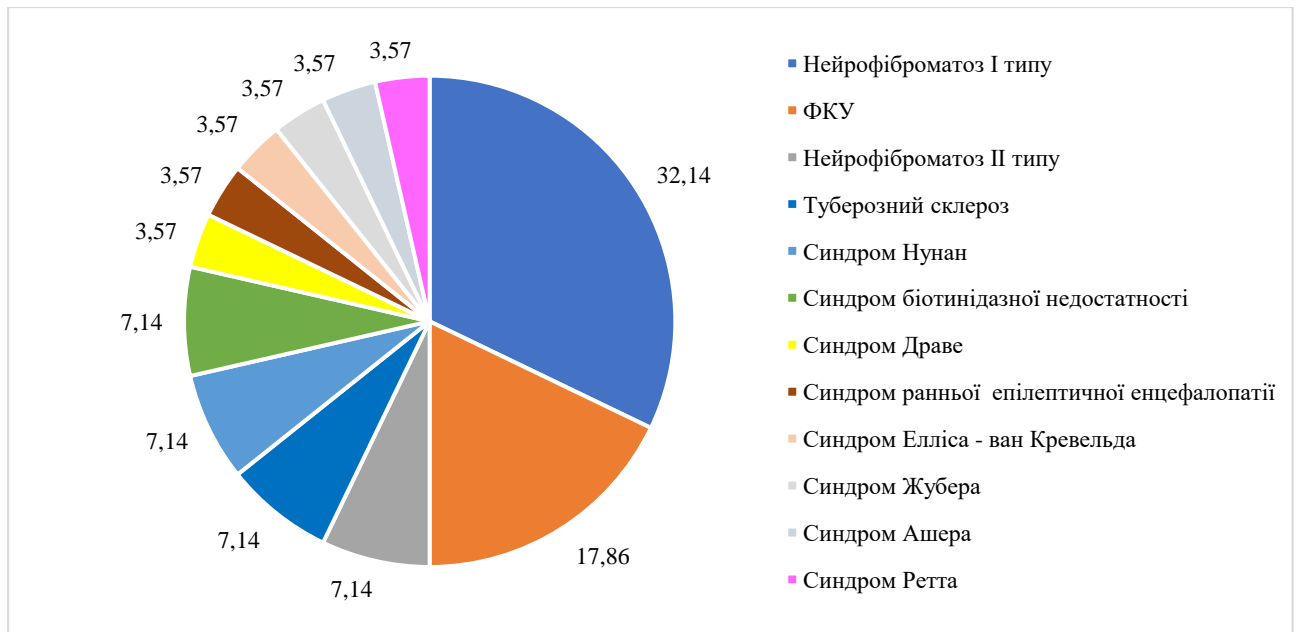


Рисунок 3.3 – Структура розподілу дітей з моногенною патологією (%)

У вибірку також потрапили діти, де частота синдрому становила 1:100 000 - синдром ранньої епілептичної енцефалопатії та синдром Жубера. У хворих дітей переважали аутосомно-домінантний тип успадкування (17 пацієнтів) та аутосомно-рецесивний тип (10 пацієнтів). Лише в одному випадку у дитини 7 років з синдромом Ретта спостерігався Х-зчеплений тип успадкування. Найчастіше аутосомно-домінантний тип успадкування при моногенній патології діагностувався у дітей з нейрофіброматозом.

Проявом аутосомно-рецесивного типу успадкування у цій когорті були 5 пацієнтів з фенілкетонурією та двоє рідних сибсів з біотиназною недостатністю, де діагноз був встановлений завдяки проведенню неонатального скринінгу.

Здебільшого порушення сенсорної сфери при моногенній патології спостерігалось у дітей з фенілкетонурією, туберозним склерозом, синдромом Нунан. У пацієнтів з моногенною патологією достовірно частіше ($p < 0,001$) спостерігалися труднощі в мові (2 (1;3,25) бали), зокрема ехолалія, неправильне використання слів в реченні, часто неосмислене повторення тексту, зайві запитання, що не стосуються теми бесіди, в порівнянні з дітьми контрольної групи (0,5 (0;1) балів) (табл. 3.8). У дівчинки 4 років із синдромом Жубера спостерігалися всі вище згадані явища, оскільки цей синдром зумовлений

вродженою вадою ЦНС: аномалією мозочка та стовбура головного мозку. У цієї дівчинки порушення мови спостерігалися на тлі нейророзвиткових порушень.

Таблиця 3.8

Оцінка параметрів орієнтації у дітей з моногенною патологією (Me (25%; 75%), бали)

Групи	Велика моторика	Реакція на слух	Зорова реакція	Чуттєва реакція	Рівновага	Мова	Латералізація
Моногенна патологія, n=28	5,5 (4;8)	4 (2;5,25)	4 (4;6)	3 (2;4)	3,5 (2;4)	2 (1;3,25)	1 (1;2)
Контрольна група, n=32	4 (4;6)	4 (4;4)	3 (2;4)	2 (1;2)	2 (2;3,25)	0,5 (0;1)	3,5 (2;4)
<i>P</i>	0,42	0,87	0,001	<0,001	0,17	<0,001	0,001

При порівнянні зорової реакції (неможливість сфокусувати погляд на об'єкті, погляд у далекий кут кімнати, а не на іграшку, яку показує лікар тощо) у досліджуваних групах встановлено, що у дітей з моногенною патологією вона була достовірно вищою (4 (4;6) бали) від контрольної групи (3 (2;4) бали, $p=0,001$). У двох дівчаток віком 4 і 5 років з синдромом Ашера, які народилися в одній сім'ї, були діагностовані значні порушення зорової реакції: пізнє реагування на світло, не вдавалося зафіксувати предмет і простежити за його рухом.

Чуттєва реакція (на дотик, легке потискування тощо) дітей з моногенною патологією була більш вразливою (3 (2;4) бали) і в значній мірі відмінною в порівнянні з дітьми контрольної групи (2 (1;2) бали, $p<0,001$). Найбільший дискомфорт при дотику лікаря до пацієнта спостерігався у дітей із синдромом Ретта та синдромом Нуна.

Цікавим виявився факт, що у дітей контрольної групи відзначалися гірші показники латеризації. В них діагностувалася змішана латеризація, яка проявлялася тим, що діти писали правою рукою, а м'яч кидали лівою ногою.

Тому достовірно частіше ($p=0,001$) у дітей з моногенною патологією латеризація була порушена менше в порівнянні з дітьми контрольної групи: 1 (1;2) бал проти 3,5 (2;4) балів відповідно.

В той же час, оцінюючи параметри орієнтації у дітей з моногенною патологією у порівнянні зі здоровими дітьми не було виявлено достовірної різниці ($p>0,05$) щодо великої моторики, реакції на слух та рівноваги.

Оцінка комунікативних та поведінкових навичок у дітей досліджуваних груп показала, що у дітей з моногенною патологією достовірно частіше ($p<0,001$) в порівнянні з дітьми контрольної групи були порушені пізнавальні здібності: 4 (2;4,25) бали проти 0 (0;1,25) бали відповідно (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Оцінка комунікативних та поведінкових навичок у дітей з моногенною патологією (Me (25%; 75%), бали)

Групи	Мануальні здібності	Наслідування	Концентрація уваги	Експресія	Поведінка	Стосунки з лікарем	Пізнавальні здібності	Поведінка на візиті
Моногенна патологія, n=28	0,5 (0;2)	1 (0;1)	1 (0;1)	1 (0;1)	1 (1;1)	1 (0,75;1)	4 (2;4,25)	1 (1;1)
Контрольна група, n=32	0 (0;1)	1 (0;1)	0,5 (0;1)	1 (0;1)	1 (0;1)	1 (0,75;1)	0 (0;1,25)	1 (0;1)
<i>P</i>	0,49	0,77	0,24	0,90	0,45	0,79	<0,001	0,29

Дітям з нейрофіброматозом не вдавалося правильно відповісти на більшість питань, що стосувалося оглядових дитячих картинок, швидкість обробки інформації була дещо загальмована, настрій дитини часто змінювався впродовж консультації лікаря. Пацієнти з біотиназною недостатністю та фенілкетонурією проявляли значну активність, тому їхня здатність концентрації на завданнях була зниженою і важко було підтримувати увагу під час візиту.

За параметрами карти спостереження нейророзвитку не було виявлено значних відмінностей ($p > 0,05$) у мануальних здібностях, поведінці, концентрації уваги та поведінці на візиті між дітьми порівнюваних груп. Медіанні показники наслідування (1 (0;1) бал), експресії (1 (0;1) бал) та побудови стосунків з лікарем (1 (0,75;1) бал) були однаковими серед дітей з моногенною патологією та контрольною групою, $p > 0,05$.

Висновки до розділу 3

1. У дітей з хромосомною патологією виявлена статистично суттєва різниця в показниках наслідування, концентрації уваги, експресії поведінки та пізнавальних здібностей порівняно з контрольною групою. Порушення сенсорної орієнтації у дітей з хромосомною патологією в таких параметрах як велика моторика, реакція на слух, зорові та чуттєві реакції, порівняно з контрольною групою зустрічається достовірно частіше. Показники мови також значно гірші у дітей з хромосомною патологією, що свідчить про важливість розвитку мови у цієї категорії дітей.

2. У дітей, у яких встановлено мікроделеційні синдроми, виявлено значущі відмінності у великій моториці, сенсорних реакціях, рівновазі, мовленні та латералізації порівняно з контрольною групою. Це свідчить про наявність комплексних порушень розвитку, що потребують ранньої діагностики та мультидисциплінарного підходу до реабілітації для покращення їхньої адаптації в суспільстві.

3. При моногенній патології діти мають специфічний профіль порушень, що проявляється достовірним зниженням ключових параметрів зорової і чуттєвої реакцій, мовленнєвого розвитку, латералізації та пізнавальних здібностей порівняно з контрольною групою. Ці порушення відображають вплив генетичних змін на різні аспекти нервово-психологічного розвитку та вимагають ранньої діагностики й індивідуального підходу для кожної дитини з моногенною патологією.

Результати досліджень розділу 3 наведено в публікаціях

1. Дробчак МІ, Кеч НР, Гнатейко ОЗ, Війтович ІВ. Вивчення ступеню затримки психомоторного розвитку у дітей з різноманітною хромосомною патологією. Матеріали міжнародної конференції "Innovative trendss in sciense, practice and edukation". - Munich, Germany, 22 - 25 лютого 2022 р. 248- 253 с. doi: 10.46299/ISG.2022.I.VII
2. Drobchak M, Kitsera N, Kech N, Osadchuk Z, Bondarenko M, Kozovyi R. Neurodevelopmental Manifestations and Birth Defects in Prader-Willi Syndrome: Findings from a Study in Western Ukraine. *Biomedical and Pharmacology Journal*.2023;16(2):1101-1111. doi: 10.13005/bpj/2690 – ((Scopus).
3. Drobchak M, Kech N. Neurodevelopmental Disorders in Children with Hereditary Diseases (Review of Literature, Clinical Case Report). *Lviv Clinical Bulletin*.2024;2(46):56-62. <https://doi.org/10.25040/lkv2024.02.056>
4. Дробчак М, Кеч Н. Особливості нейророзвиткових порушень у дітей із генетичними хромосомними аномаліями. *Львівський клінічний вісник*. 2024;3(47):38-43. doi: <https://doi.org/10.25040/lkv2024.03.038>

РОЗДІЛ 4 ОЦІНКА ПРОЯВІВ СОМАТИЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ З РІЗНОМАНІТНОЮ СПАДКОВОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Соматична патологія у дітей із спадковою патологією може включати ураження багатьох органів та систем. Часто ці порушення є невід'ємною частиною основного захворювання або виникають внаслідок метаболічних розладів, характерних для генетичної патології. До найпоширеніших проблем належать порушення нервової системи, такі як епілепсія, затримка психомоторного розвитку, спастичні паралічі. Патологія серцево-судинної системи часто страждає від вроджених вад серця, кардіоміопатій чи порушень серцевого ритму.

Ураження ендокринної системи включають гіпотиреоз, затримку росту чи порушення обміну речовин. Скелетно-м'язова система часто демонструє деформації чи підвищену ламкість кісток. Крім того, у дітей із спадковою патологією можуть виникати проблеми з зором і слухом та різноманітні шкірні прояви. Лікування таких дітей потребує мультидисциплінарного підходу із залученням генетика, педіатра та вузькопрофільних спеціалістів. Раннє виявлення патології та специфічна терапія, дозволяють значно покращити якість життя.

4.1 Особливості ендокринних порушень у дітей з різноманітною спадковою патологією

Ураження щитоподібної залози достовірно частіше зустрічалося при хромосомній патології – у 33,33 [15,28-54,39] % випадків, зокрема, при синдромах Дауна та синдромі Тернера, ніж при моногенній патології 7,14 [0,73-19,37] %, $p=0,019$) (табл. 4.1). Але при моногенній патології достовірно частіше діагностувалося порушення зросту – у 35,71 [19,34-54,03] % дітей, а саме при синдромах Нунан, нейрофіброматозі та синдромі Жубера, тоді як у дітей із мікрodelеційними синдромами – у 9,52 [0,99-25,35] % ($p=0,035$), а у дітей із

хромосомною патологією порушення росту не спостерігалось у жодному випадку ($p=0,002$).

Таблиця 4.1

Особливості ендокринних порушень у дітей з різноманітною спадковою патологією

Результати	Хромосомна патологія, n= 21		Моногенна патологія, n=21		Мікрделеційні синдроми, n=28	
	%	95% ДІ	%	95% ДІ	%	95% ДІ
Ураження щитоподібної залози	33,33*	15,28-54,39	7,14	0,73-19,37	23,81	8,50-43,84
Ожиріння	23,81	8,50-43,84	10,71	2,18-24,57	19,05	5,55-38,12
Порушення росту	0*	-	35,71	19,34-54,03	9,52*	0,99-25,35
Порушення органів статевої сфери	19,05	5,55-38,12	7,14	0,73-19,37	19,05	5,55-38,12
Варіант норми	23,81	8,50-43,84	28,57	13,67-46,38	14,29	2,99-32,02

Примітка. * - достовірна різниця із моногенною патологією

Ожиріння є поширеною соматичною патологією серед дітей із генетичними захворюваннями, однак частота його розвитку залежить від типу спадкової патології. Найвища частота ожиріння спостерігається при хромосомних аномаліях – 23,81 [8,50-43,84] %, що, ймовірно, обумовлено складними ендокринними та метаболічними порушеннями, характерними для цієї групи. У пацієнтів із мікрделеційними синдромами ожиріння поширене незначно менше – у 19,05 [5,55–38,12] % дітей, $p>0,05$. Найменша частота ожиріння була зафіксована при моногенній патології – у 10,71 [2,18-24,57] % випадків, $p>0,05$, що може бути пов'язано зі специфікою генетичних механізмів захворювань у цій групі.

Порушення органів статевої сфери серед дітей із різноманітною спадковою патологією зустрічалось з однаковою частотою серед пацієнтів з хромосомними

аномаліями та мікрделеційними синдромами: у 19,05 [5,55-38,12] % випадків. При синдромі Нунан (моногенна патологія) крипторхізм був діагностований у 7,14 [0,73-19,37], $p>0,05$.

У частини дітей не було виявлено ендокринної патології, достовірної різниці між досліджуваними групами при варіанті норма не спостерігалось ($p>0,05$).

4.2 Показники офтальмологічних порушень у дітей з хромосомною, моногенною та мікрделеційною патологіями

Офтальмологічні порушення у дітей із генетичною патологією варіюють залежно від типу спадкових змін. При офтальмологічному обстеженні дітей трьох груп аномалії переднього сегмента ока (дисплазія райдужки, зміни рогівки) найчастіше зустрічалися у дітей з моногенною патологією 28,57 [13,67-46,38] %, дещо рідше – у дітей з мікрделеційною патологією (9,52 [0,99-25,35] %, $p>0,05$) та була відсутня у дітей із хромосомною патологією (0%, $p=0,007$) (табл. 4.2). Так, у двох сестер із синдромом Ашера вроджену катаракту було діагностовано при профілактичному огляді на прийомі у офтальмолога. Також вроджену катаракту виявлено у дівчинки із синдромом Жубера та новонародженої дівчинки із синдромом Драве.

Таблиця 4.2

Особливості офтальмологічних порушень у дітей з різноманітною спадковою патологією

Категорії офтальмологічних проявів	Хромосомна патологія, n=21		Моногенна патологія, n=21		Мікрделеційні синдроми, n=28	
	%	95% ДІ	%	95% ДІ	%	95% ДІ
Патологія рефракції	38,10	19,02-59,31	39,29	22,33-57,69	33,33	15,28-54,39
Аномалії переднього сегмента ока	0*	-	28,57	13,67-46,38	9,52	0,99-25,35

Патологія сітківки та зорового нерва	0	-	10,71	2,18-24,57	0	-
Порушення окорухового апарату	19,05	5,55-38,12	7,14	0,73-19,37	19,05	5,55-38,12
Дисморфічні ознаки очей	42,86*	22,97-64,03	14,29	4,04-29,37	38,10	19,02-59,31

Примітка. * - достовірна різниця із моногенною патологією

Дисморфічні ознаки очей (епікант, гіпертелоризм) найбільш поширені при хромосомних та мікрodelеційних синдромах. Достовірна різниця ($p=0,025$) була виявлена при оцінці дисморфічних ознак у дітей з хромосомними аномаліями в порівнянні з моногенною патологією, яка включала епікантус (додаткова складка у внутрішньому куті ока), гіпертелоризм (збільшена відстань між очима), птоз (опущення верхньої повіки). Вище перераховані ознаки були характерні у більшості випадків для дітей з хромосомною патологією (42,86 [22,97-64,03] %), зокрема, гіпертелоризм при синдромі Дауна, епікантус – у хлопчика із синдромом Клайнфельтера. У 14,29 [4,04-29,37] % дітей ($n=4$) з моногенною патологією були наявні дисморфічні ознаки очей, з яких у двох дітей з нейрофіброматозом спостерігався птоз лівого ока.

Офтальмологічна патологія рефракції включала в себе короткозорість (міопія), далекозорість (гіперметропія), астигматизм (нерівна кривизна рогівки або кришталика). Ці прояви діагностувалися майже з однаковою частотою ($p>0,05$) серед дітей з моногенною (39,29 [22,33-57,69] %), хромосомною (38,10 [19,02-59,31] %) та мікрodelеційною (33,33 [15,28-54,39] %) патологіями.

Патологія сітківки та зорового нерва була діагностована лише у дітей з моногенною патологією (10,71 [2,18-24,57] %). Серед дітей з моногенними синдромами ця патологія була виявлена у дівчинки 3 років із синдромом Жубера та у хлопчика віком 4 роки з нейрофіброматозом I типу. Патологія положення очей найчастіше супроводжувалося страбізмом (косоокістю) та амбліопією.

Порушення окорухового апарату не виявило достовірної різниці серед пацієнтів трьох груп, хоча обмеження рухів очей частіше діагностувалися при

хромосомних і мікрделеційних патологіях (у кожній групі по 19,05 [5,55-38,12] %), дещо рідше (7,14 [0,73-19,37] %, $p>0,05$) – у дітей з моногенною патологією. У більшості випадків страбізм був характерним для дітей із хромосомною патологією (синдром Дауна та незбалансованою хромосомною транслокацією) та мікрделеційними синдромами (синдром Смітта Магеніса та синдром Прадера - Віллі). Серед дітей з моногенною патологією амбліопія була діагностована у хлопчика віком 5 років із туберозним склерозом та у хлопчика віком 4 роки з синдромом Нунан.

4.3 Своєрідність ортопедичних порушень у дітей з різноманітною спадковою патологією

Серед ортопедичних порушень у дітей з різноманітною спадковою патологією найчастіше зустрічалися аномалії розвитку кісток та суглобів, деформація хребта, кінцівок, проте не виявлено достовірної різниці між цими показниками у дітей трьох досліджуваних груп ($p>0,05$). Проте слід відмітити, що порушення розвитку та функції суглобів зустрічались найчастіше у дітей із мікрделеційними синдромами (19,05 [5,55-38,12] %), дещо менше – у дітей із моногенною патологією (17,86 [6,17-33,90] %), з них – найчастіше були у дітей з нейрофіброматозом та синдромом Еліса- Ван Кревельда, та найрідше – у дітей із хромосомною патологією. Хоча порушення розвитку функції та суглобів при хромосомній патології зустрічалося в поодиноких випадках (4,76 [0-17,67] %), з них найчастіше – при синдромі Тернера у дівчаток, проте не виявлено достовірної різниці в порівнянні з дітьми з моногенною та мікрделеційною патологіями (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

**Особливості ортопедичних порушень у дітей з різноманітною
спадковою патологією**

Категорії ортопедичних проявів	Хромосомна патологія, n=21		Моногенна патологія, n=21		Мікрodelеційні синдроми, n=28	
	%	95% ДІ	%	95% ДІ	%	95% ДІ
Аномалії розвитку кісток та суглобів	42,86	22,97-64,03	46,43	28,62-64,72	33,33	15,28-54,39
Деформація хребта	33,33	15,28-54,39	17,86	6,17-33,90	23,81	8,50-43,84
Деформація кінцівок	19,05	5,55-38,12	17,86	6,17-33,90	23,81	8,50-43,84
Порушення розвитку та функції суглобів	4,76	0-17,67	17,86	6,17-33,90	19,05	5,55-38,12

Найвищий відсоток ортопедичних порушень категорії аномалій розвитку кісток і суглобів спостерігається при моногенній патології дітей: 46,43 [28,62-64,72] % випадків. Деформації кінцівок найчастіше зустрічались у дітей із мікрodelеційними патологіями: 23,81% [8,50-43,84] %, деформації хребта – у дітей з хромосомною патологією – у 33,33 [15,28-54,39] % випадків.

Ортопедичні порушення є поширеними серед дітей із генетичними захворюваннями, зокрема моногенною патологією, хромосомними аномаліями та мікрodelеційними синдромами. Їхня специфіка та частота залежить від типу генетичної патології.

При хромосомних аномаліях (синдром Дауна) частіше зустрічаються деформації хребта, а моногенні захворювання (синдромом Еліса-Ван Кревельда, нейрофіброматоз) асоціюються з тяжкими аномаліями кістково-м'язової системи. В той же час мікрodelеційні синдроми (котячого крику, синдром Сотоса) поєднують різні ортопедичні прояви. Раннє виявлення аномалій дозволяє своєчасно провести корекцію (ортопедичну, фізіотерапевтичну чи хірургічну).

4.4 Удосконалення алгоритму діагностики порушеного нейророзвитку у дітей із різноманітною спадковою патологією

На рис. 4.1 подано удосконалений алгоритм діагностики порушеного нейророзвитку дитини, який допоможе ширше впровадити медико-генетичне консультування у стандартну клінічну практику. Це дозволить значно покращити якість життя пацієнтів шляхом раннього виявлення генетичних порушень, своєчасного початку реабілітаційних заходів та індивідуалізованого підходу до лікування.

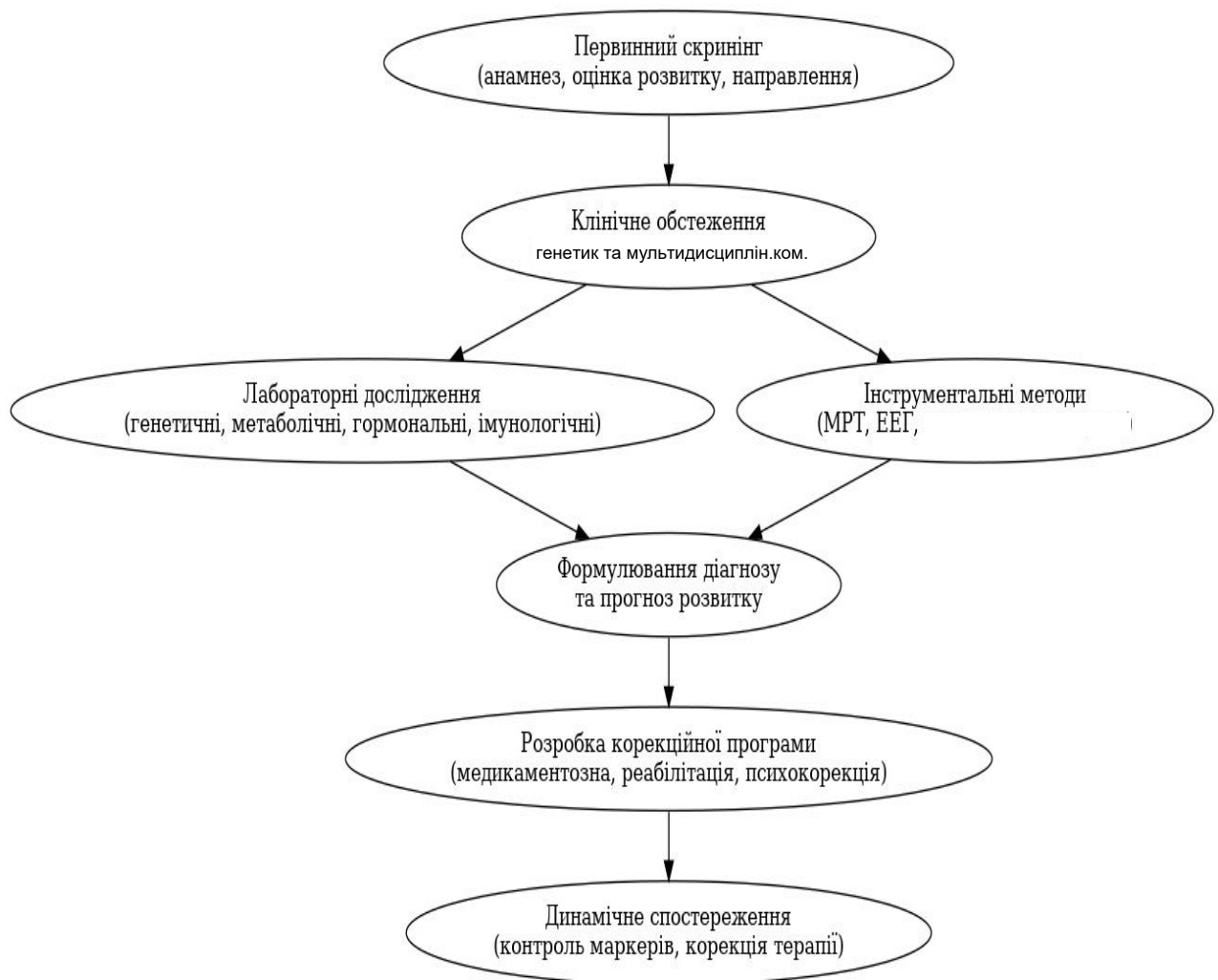


Рис. 4.1 Алгоритм діагностики порушення нейророзвитку у дітей з різноманітною спадковою патологією.

Мультидисциплінарна команда є основою комплексного підходу у веденні пацієнтів з нейророзвитковими порушеннями, що дозволяє інтегрувати медичні, соціальні та психологічні аспекти допомоги. Кожен випадок порушеного розвитку вимагає всебічного та диференційованого обстеження, яке передбачає залучення фахівців різних галузей. Своєчасна координація зусиль генетиків, неврологів, ендокринологів, офтальмологів, ортопедів, лікарів УЗД, а також психологів і психіатрів, є критично важливою для точного встановлення діагнозу, виявлення супутніх порушень і визначення оптимального шляху лікування та реабілітації.

Своєчасна психологічна та соціальна підтримка родичів допомагає зменшити стрес та емоційне навантаження, що може виникнути в результаті догляду за пацієнтом з нейророзвитковими порушеннями. Взаємодія між спеціалістами дає змогу створити індивідуалізовані стратегії не лише для пацієнта, але й для родини, допомагаючи їй ефективно адаптуватися до нових умов і забезпечити належний рівень підтримки та розвитку.

Висновки до розділу 4

1. Хромосомна патологія частіше асоціюється з ураженням щитоподібної залози та ожирінням. Ці дані підкреслюють важливість раннього виявлення та контролю метаболічних порушень у пацієнтів із генетичною патологією для попередження ускладнень, пов'язаних із ожирінням. При моногенній патології спостерігалася найвища частота порушень зросту. Мікроделеційна патологія характеризується відносно рівномірним розподілом показників патології ендокринної системи, але із найменшою часткою варіантів норми.

2. Офтальмологічні порушення поширені серед дітей із генетичною патологією, причому їхній характер залежить від типу порушення: моногенна патологія частіше асоціюється з аномаліями переднього сегмента ока, хромосомна патологія супроводжується дисморфічними ознаками очей та

порушеннями окорухового апарату, а мікрodelеційна патологія має широкий спектр проявів, включаючи дисморфію та рефракційні порушення

3. При огляді в ортопеда усі діти з різноманітною спадковою патологією мали порушення кісток та суглобів, особливо асиметрію та гіпермобільність. Мікрodelеційні синдроми поєднують різні ортопедичні прояви майже з однаковою частотою, що свідчить про те, що таким дітям слід проводити комплексний ортопедичний нагляд. Моногенна патологія була часто пов'язана із системними аномаліями, зокрема порушеннями формування опорно-рухового апарату. При хромосомній патології рідко спостерігаються дисплазії, контрактури, обмеження рухливості суглобів.

4. Лікар - генетик є провідним учасником мультидисциплінарної команди, завданням якого є ідентифікація спадкових і генетично детермінованих захворювань, підбір відповідних методів молекулярної діагностики, інтерпритація результатів генетичних досліджень та розробка персоналізованих планів спостереження та лікування. Співпраця мультидисциплінарної команди сприяє комплексному розумінню клінічного випадку, що особливо важливо при орфанних мультисистемних патологіях.

Результати досліджень розділу 4 наведено в публікаціях

1. Drobchak M, Kitsera N, Kech N, Osadchuk Z, Bondarenko M, Kozovyi R. Neurodevelopmental Manifestations and Birth Defects in Prader-Willi Syndrome: Findings from a Study in Western Ukraine. *Biomedical and Pharmacology Journal*. 2023;16(2):1101-1111. doi: 10.13005/bpj/2690 – (Scopus).

2. Чайковська ГС, Дробчак МІ, Акоп'ян ГР, Авраменко ІЮ, Безкоровайна ГМ, Тиркус МЯ, Війтович ІВ. Клінічний випадок рідкісного синдрому Сміт-Магеніса у новонародженої дитини. *Клінічна та профілактична медицина*. 2014;(6):85-91. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.6.2024.12>

3. Результати представлені на науковому симпозиумі “Сучасні методи діагностики та терапії дітей з порушеннями нейророзвитку в структурі

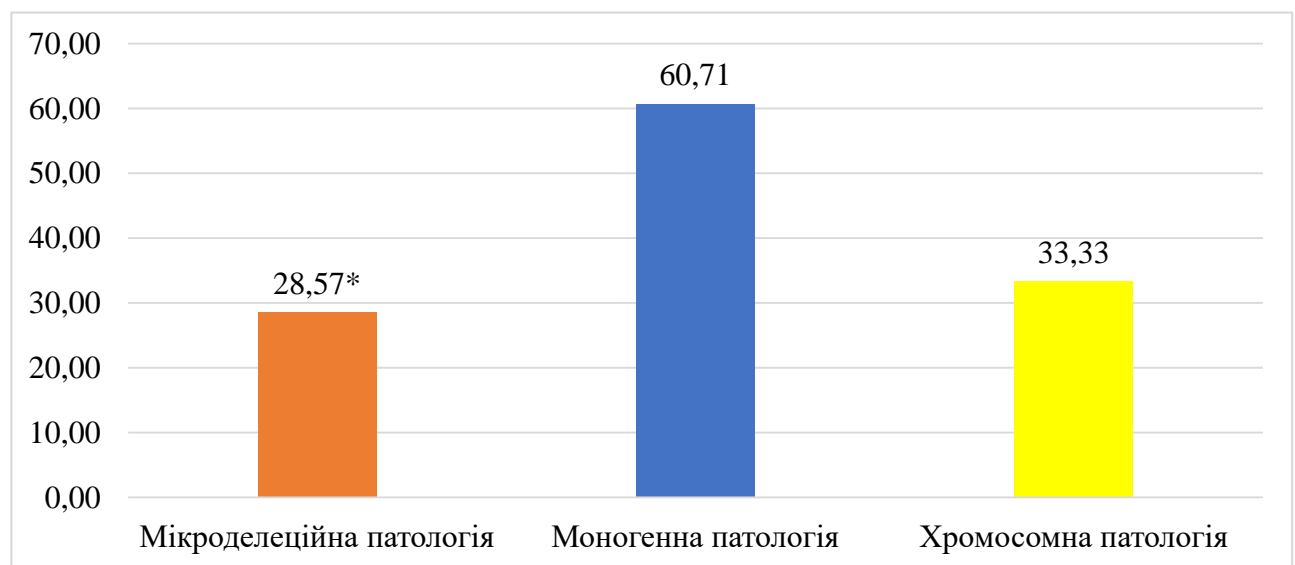
орфанніх хвороб ””(Київ, 16 квітня 2025року, форма участі – усна доповідь).

РОЗДІЛ 5 ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗУЛЬТАТІВ ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ТА БІОХІМІЧНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ У ДІТЕЙ З РІЗНОМАНІТНОЮ СПАДКОВОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Інструментальні методи дозволяють отримати точну та детальну інформацію про стан органів і систем організму, а також про наявність структурних або функціональних порушень, які можуть бути наслідком спадкових захворювань. Біохімічні аналізи допомагають виявити порушення в обміні речовин, які є важливими для діагностики спадкових захворювань, таких як зміни в обміні білків, жирів або вуглеводів.

5.1 Частота патологічних проявів при УЗД дослідженні внутрішніх органів у дітей з різноманітною спадковою патологією

Дані ультразвукового дослідження свідчать про суттєві відмінності у стані внутрішніх органів у дітей із різними видами генетичної патології (рис. 5.1).



Примітка: * - достовірна різниця ($p < 0,05$) із групою «Моногенна патологія»

Рисунок 5.1 – Частота збільшення розмірів печінки при УЗД дослідженні внутрішніх органів у дітей з різноманітною спадковою патологією (%)

Так, збільшення розмірів печінки частіше діагностувалося серед дітей із моногенною патологією (60,71 [42,31-77,67] %), що в 2,12 рази перевищує частоту в групі із мікрделеційними синдромами (діти з синдромом Прадера-Віллі) (28,57 [11,76-49,24] %, $p=0,026$) та в 1,82 рази – з хромосомною патологією (33,33 [15,28-54,39] %, $p>0,05$).

Зміни в нирках найчастіше виявляли у дітей із мікрделеційними синдромами (19,05 [5,55-38,12] %) та моногенною патологією (14,29 [4,04-29,37] %), проте не виявлено достовірної різниці ($p>0,05$) серед дітей трьох груп з різноманітною спадковою патологією (рис. 5.2).

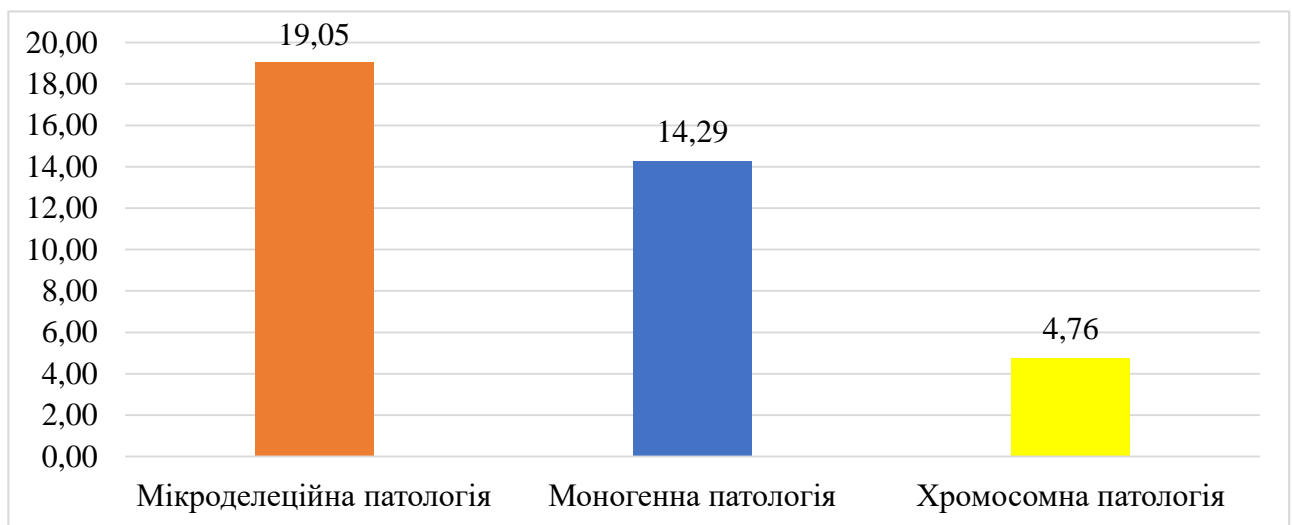
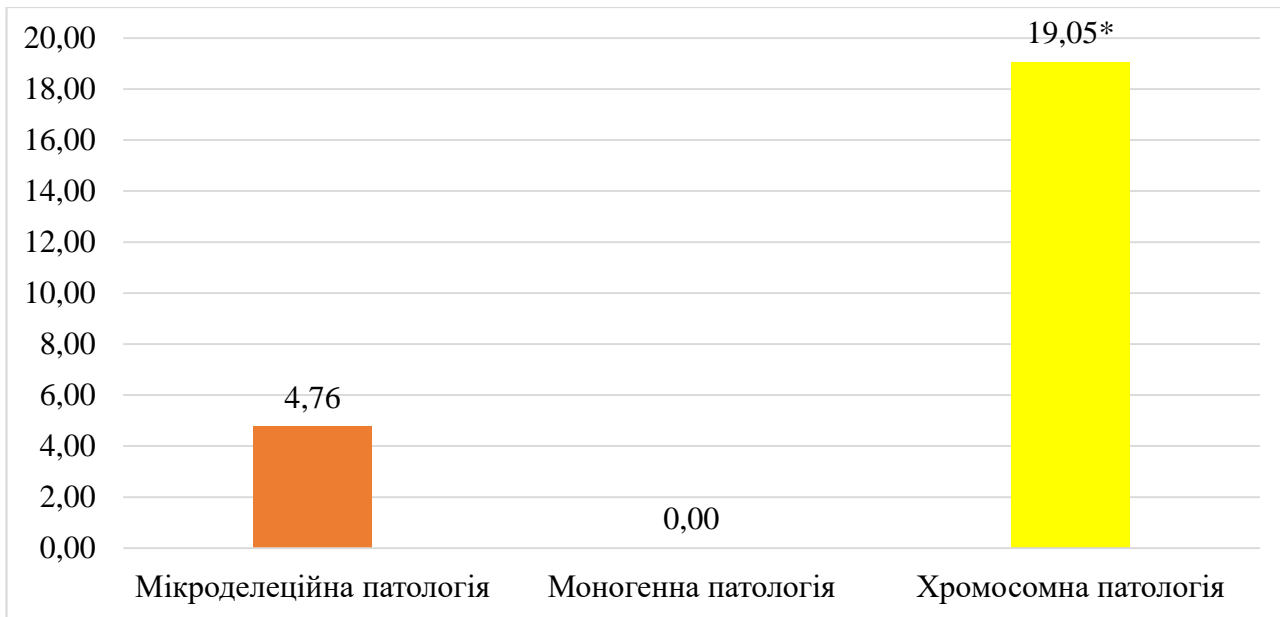


Рисунок 5.2 – Частота змін у нирках при УЗД внутрішніх органів у дітей з різноманітною спадковою патологією (%)

У хлопчика віком 4 роки з незбалансованою робертсонівською транслокацією при УЗД було підтверджено раніше запідозрену вроджену ваду розвитку – аплазію правої нирки, хоча на момент обстеження не було скарг і клінічних проявів ураження сечовидільної системи.

Патологія органів малого тазу при УЗД спостерігалася достовірно частіше у пацієнтів із хромосомною патологією (19,05 [5,55-38,12] %, $p=0,016$), тоді як у дітей із моногенною патологією вона не виявлялася (рис. 5.3). Зокрема, найчастіше діагностувався крипторхізм у хлопчиків із синдромом Клайнфельтера та гіпоплазія матки у дівчаток з синдромом Тернера.



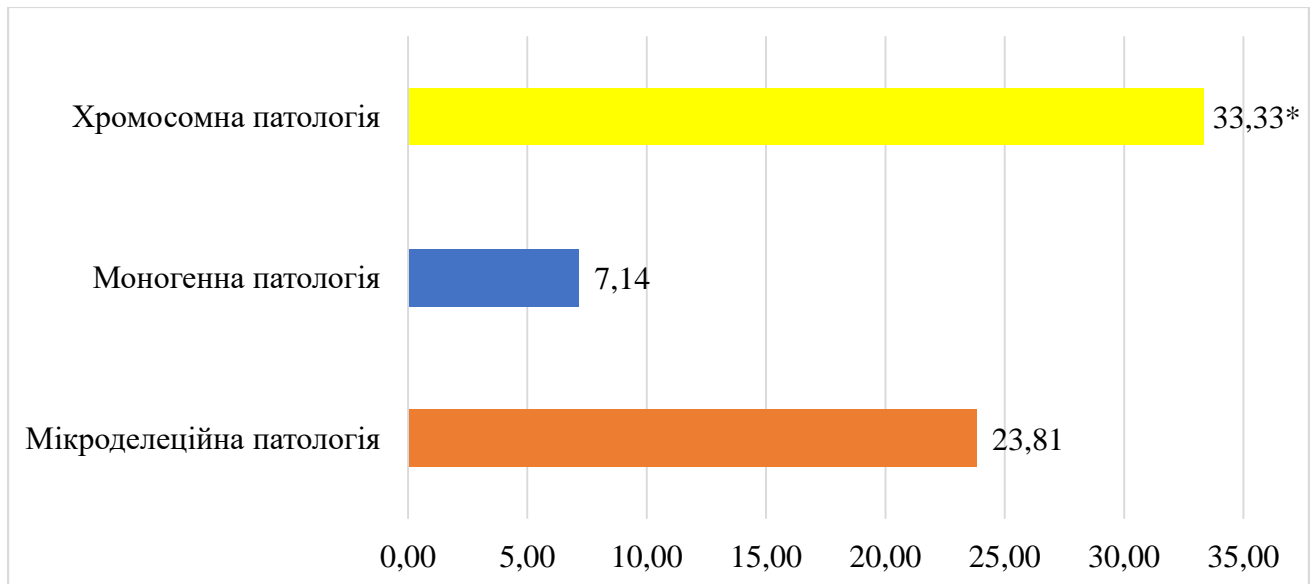
Примітка: * - достовірна різниця ($p < 0,05$) із групою «Моногенна патологія»

Рисунок 5.3 – Частота патології органів малого тазу при УЗД внутрішніх органів у дітей з різноманітною спадковою патологією (%)

Патологія органів малого тазу у дітей з мікрodelеційними синдромами була підтверджена лише в одному випадку – у хлопчика віком 1,5 роки з синдромом Сміта-Магеніса: абдомінальний крипторхізм.

5.2 Ураження щитоподібної залози у дітей з хромосомною, моногенною та мікрodelеційною патологіями

Щитоподібна залоза відіграє значущу роль у регуляції розвитку дитини. У дітей зі спадковими патологіями її функція часто порушується, що потребує постійного моніторингу та своєчасної корекції для попередження серйозних наслідків когнітивних порушень. Достовірно частіше зміни, виявлені при УЗД щитоподібної залози, спостерігалися у дітей з хромосомною патологією (33,33 [15,28-54,39] %) в порівнянні з моногенними синдромами (7,14 [0,73-19,37] %), $p = 0,019$ (рис.5.4)



Примітка: * - достовірна різниця ($p < 0,05$) із групою «Моногенна патологія»

Рисунок 5.4 – Частота змін щитоподібної залози, виявлених при УЗД, у дітей з різноманітною спадковою патологією (%)

У дітей з хромосомною патологією спостерігалися ураження щитоподібної залози у вигляді гіпоплазії цього органу, ознаки автоімунного тироїдиту, колоїдні вузли обох долей щитоподібної залози. У двох хлопчиків з нейрофіброматозом (моногенна патологія) під час УЗД встановлено макрофолікули у щитоподібній залозі.

Практично чверть (23,81 [8,5-43,84] %) дітей з мікроделеційними синдромами мали зміни в щитоподібній залозі, достовірної різниці з іншими групами не виявлено ($p > 0,05$). З-поміж дітей з мікроделеційною патологією, а саме з синдромом Прадера-Віллі, у половини пацієнтів діагностувалися дифузні зміни щитоподібної залози, що було проявом одним із симптомів, характерних для цього синдрому.

5.3 Структурні та функціональні порушення серцево-судинної системи у дітей з різноманітною спадковою патологією при ЕХО-КГ

Ехокардіографія (ЕхоКГ) є важливим методом діагностики серцевих порушень у дітей зі спадковою патологією. Регулярне проведення ЕхоКГ у дітей зі спадковою патологією важливе для раннього виявлення уражень серця та запобігання ускладненням. Серцево-судинна система в таких випадках може бути уражена внаслідок генетичних, метаболічних або структурних змін. Особливості ЕхоКГ залежать від конкретного спадкового захворювання. При синдромі Дауна та синдромі Тернера (хромосомна аномалія) найчастіше виявлялися дефекти міжпередсердної чи міжшлуночкової перегородки. Характерними особливостями при синдромі Нунан (моногенна патологія) були дефект міжшлуночкової перегородки, стеноз легеневої артерії (легкий ступінь) та аномалії клапанів. При синдромі Сотоса (мікрodelеційна патологія) у дівчинки 5 років в анамнезі була вроджена вада серця – дефект міжпередсердної перегородки, яка була запідозрена і підтверджена при плановому огляді у 3-ох місячному віці. Функціональні порушення (зниження скоротливості міокарда) були виявлені у хлопчика 4 роки із синдромом Вільямса.

На рис. 5.5 подана частота структурних та функціональних порушень серцево-судинної системи при ЕХО-КГ у дітей з різноманітною спадковою патологією і показано, що не виявлено достовірної різниці між цими показниками у дітей трьох груп.

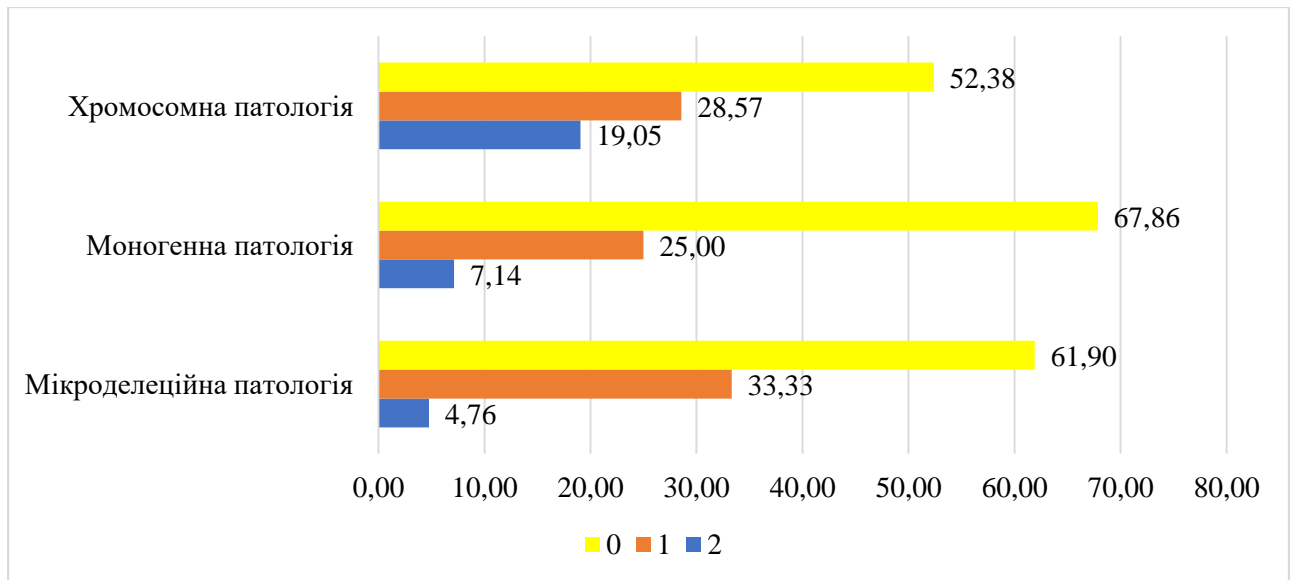


Рисунок 5.5 – Частота структурних та функціональних порушень серцево-судинної системи при ЕХО-КГ у дітей з різноманітною спадковою патологією (%): 0 – варіант норми; 1 – малі аномалії; 2 - великі аномалії

Малі аномалії серцево-судинної системи (аномалії розвитку клапанів, хорд, малий дефект міжпередсердної або міжшлуночкової перегородки, що спонтанно закривається, відкрите овальне вікно та відкрита артеріальна протока малого розміру без гемодинамічного навантаження) у дітей з різноманітною спадковою патологією з порушенням нейророзвитку зустрічаються з приблизно однаковою частотою від 25 [11,02-42,37] % і 28,57 [11,76-49,24] % (моногенна і хромосомна патології відповідно) до 33,33 [15,28-54,39] % (мікрделеційна патологія), проте не виявлено достовірної різниці між цими групами (рис. 5.5). І хоча при хромосомній патології (19,05 [5,55-38,12] %) частота великих аномалій (дефект міжшлуночкової перегородки із значним скиданням крові, коарктація аорти, транспозиція магістральних судин, тетрада Фалло) перевищувала такий показник при мікрделеційних (4,76 [0-17,67] %) і моногенних (7,14 [0,73-19,37] %) синдромах, проте ці відмінності були статистично не доведені ($p > 0,05$).

У більшості половини дітей з різноманітною спадковою патологією з порушенням нейророзвитку не було виявлено структурних та функціональних змін серцево-судинної системи при ЕХО-КГ. У цьому дослідженні не виявлено закономірностей, які демонструють чіткі відмінності між групами патологій

залежно від їхнього генетичного підґрунтя. Середній рівень малих аномалій (від 25,00 % до 33,33 %) у поєднанні з низьким рівнем великих аномалій (від 4,76 % до 19,05 %) демонструє, що серцево-судинні порушення є важливими.

Проведення ЕхоКГ у дітей зі спадковою патологією є важливим інструментом для раннього виявлення уражень серця та запобігання ускладненням. Встановлено, що малі аномалії не викликають значних гемодинамічних порушень і часто є варіантом норми або транзиторним станом. Вони, зазвичай, не потребують хірургічного втручання і мають сприятливий прогноз при динамічному спостереженні та можуть бути однією із стигм фенотипу дітей з різноманітною спадковою патологією з порушенням нейророзвитку.

5.4 Порівняльні особливості рівня креатиніну у дітей з хромосомною, моногенною та мікрделеційною патологіями

Рівень креатиніну в крові є важливим показником для оцінки функції нирок. Креатинін – це продукт обміну, що утворюється в організмі в результаті метаболізму креатину, який бере участь в енергетичних процесах м'язів. Креатинін виводиться з організму через нирки, тому його рівень в крові допомагає оцінити ефективність роботи цих органів. Оцінка рівня креатиніну є важливою частиною діагностики спадкових патологій, особливо при порушеннях ниркової функції. На рис. 5.6 подано медіанні значення рівня креатиніну у дітей з різноманітною спадковою патологією.

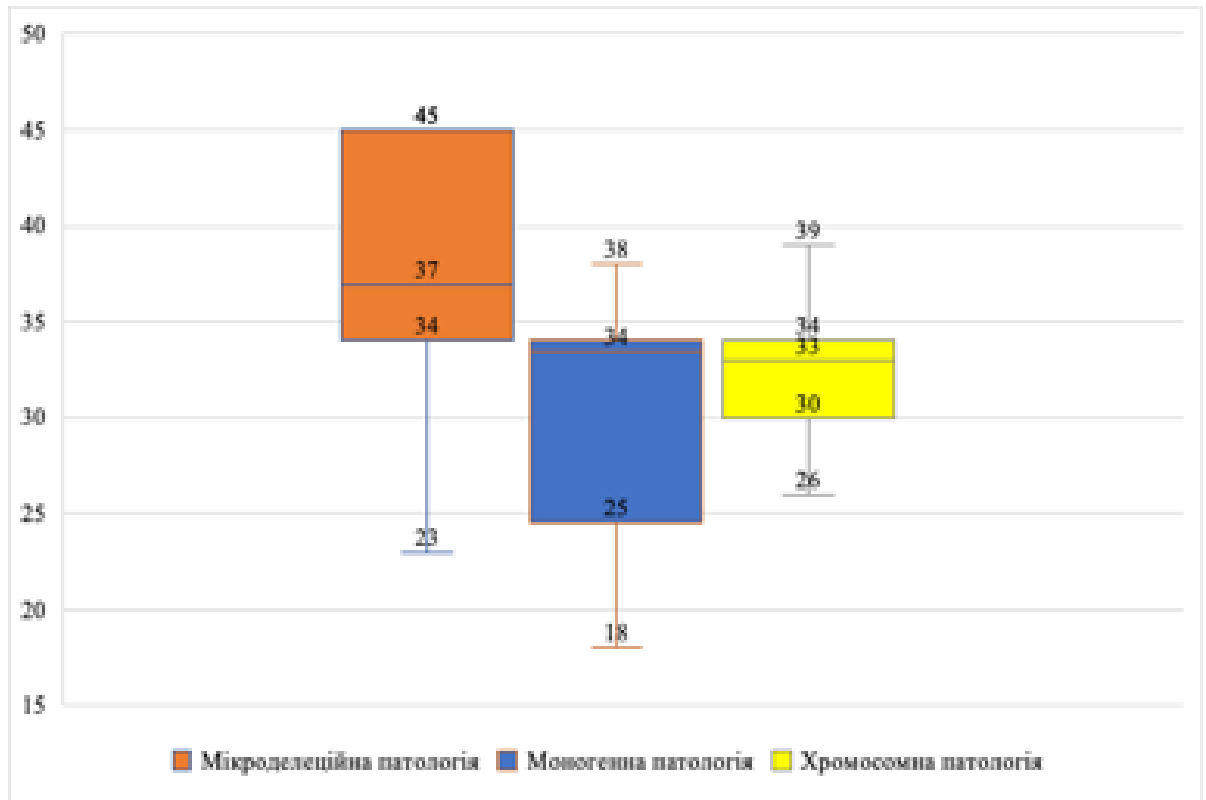


Рисунок 5.6 – Медіанні значення рівня креатиніну (мкмоль/л) у дітей з різноманітною спадковою патологією

Діти з мікрделеційними синдромами мають найвищі медіанні значення креатиніну (37 (34; 45) мкмоль/л), з діапазоном від Min 23 до Max 79 мкмоль/л. Когорта пацієнтів з моногенною патологією демонструють менш ширший розкид значень – медіанний показник становить 34 (25,5; 34) мкмоль/л, а діапазон мінімальних та максимальних значень варіюється від 18 до 38 мкмоль/л. При хромосомній патології рівень креатиніну має подібне медіанне значення: 33 (30; 34) мкмоль/л, з діапазоном від 26 до 39 мкмоль/л.

Отже, вищі рівні креатиніну у дітей з мікрделеційними патологіями можуть вказувати на особливості метаболізму або порушення функції нирок у цій групі пацієнтів. Відносно стабільні показники у дітей з моногенними та хромосомними патологіями можуть свідчити про менш виражений вплив на ниркову функцію.

5.5 Особливості рівня тиреотропного гормону гіпофіза при різноманітних спадкових патологіях

Щитоподібна залоза відіграє важливу роль у регуляції метаболізму, росту та розвитку, і її функція може значно змінюватися при різних спадкових патологіях. Генетичні порушення можуть впливати на розвиток залози, синтез гормонів (тироксину – T4 і трийодтироніну – T3) або чутливість до них. ТТГ (тиреотропний гормон) – це гормон, що виробляється гіпофізом (залоза, розташована в головному мозку) і відповідає за регулювання роботи щитоподібної залози. ТТГ стимулює щитоподібну залозу до синтезу та виведення її основних гормонів – тироксину (T4) та трийодтироніну (T3), які, в свою чергу, регулюють обмін речовин у тілі. ТТГ стимулює вироблення T3 та T4, які беруть участь у контролі енергетичного обміну та впливають на функції органів і тканин. Зворотній зв'язок: коли рівень T3 і T4 у крові високий, він знижує вироблення ТТГ через зворотний зв'язок, і навпаки, коли рівень гормонів щитоподібної залози низький, вироблення ТТГ збільшується.

Синдром Дауна (трисомія 21) – високий ризик вродженого гіпотиреозу (до 50% випадків). Часто спостерігається знижена функція залози (гіпотиреоз) через дизгенезію (неправильний розвиток) щитовидної залози або порушення її роботи на рівні гіпофізарно-тиреоїдної регуляції. Синдром Тернера (моносомія X) – гіпотиреоз (часто аутоімунний тиреоїдит), що може спричиняти затримку росту та порушення статевого розвитку. Синдром Клайнфельтера (XXY) – підвищений ризик аутоімунного тиреоїдиту (хронічного запалення щитовидної залози).

Найчастіше при мікроделеційних синдромах щитоподібна залоза уражається при синдромі Ді Джорджі (22q11.2 делеція) – може супроводжуватися гіпоплазією або аплазією щитовидної залози через порушення розвитку зябрових дуг у внутрішньоутробному періоді. Синдром Вільямса (7q11.23 делеція) – можливі функціональні порушення щитовидної залози, частіше субклінічний гіпотиреоз.

Вроджений гіпотиреоз при моногенній патології – це група генетичних

дефектів, що призводять до порушень розвитку або функції щитовидної залози. Може бути спричинений мутаціями у генах *NKX2-1*, *PAX8*, *DUOX2*, *TSHR*. Синдром Пендреда (мутація гена *SLC26A4*) – поєднання вродженої глухоти з гіпотиреозом через порушення йодного транспорту.

Раннє виявлення і корекція порушень функції щитовидної залози важливі для запобігання затримці росту, розумового розвитку та метаболічних порушень. Неонатальний скринінг на гіпотиреоз є обов’язковим у більшості країн і дозволяє вчасно почати терапію. Таким чином, у багатьох випадках спадкових патологій щитовидна залоза може бути уражена або її функція може змінюватися, що потребує ретельного ендокринологічного контролю. Підвищені значення ТТГ можуть свідчити про субклінічний або маніфестний гіпотиреоз, що потребує подальшого спостереження або замісної терапії. Періодичний і неонатальний скринінг на патологію щитовидної залози є критично важливим для дітей із генетичними захворюваннями, особливо при хромосомних аномаліях. Цей аналіз підтверджує важливість контролю тиреоїдної функції у пацієнтів із різними генетичними порушеннями.

На рисунку 5.7 подано аналіз даних графіка медіанних значень ТТГ у дітей з різними спадковими патологіями.

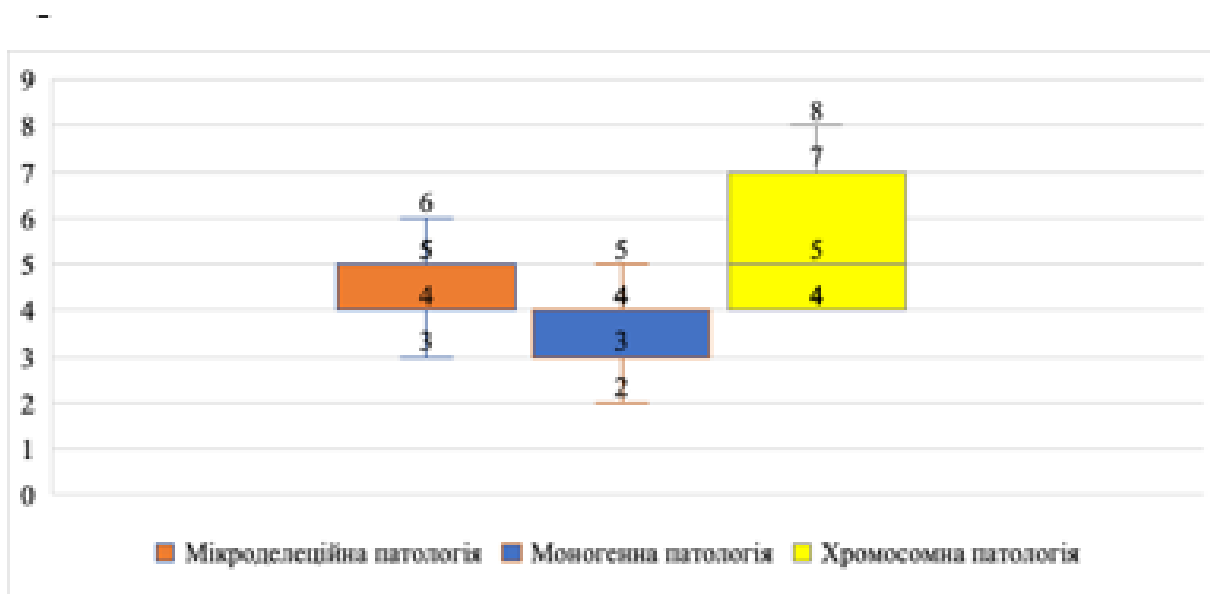


Рисунок 5.7 – Медіанні значення рівня ТТГ (мк МО/мл) у дітей з різноманітною спадковою патологією

При мікроделеційній патології медіанне значення ТТГ становило 5 (4; 5) мк МО/мл, діапазон значень: від 3 мк МО/мл до 6 мк МО/мл. Показник ТТГ перебуває в межах, наближених до верхньої межі норми або незначно її перевищує. Це може свідчити про схильність до субклінічного гіпотиреозу у дітей із мікроделеційними синдромами. У цій групі дітей необхідно уважно моніторити функцію щитоподібної залози, оскільки навіть невеликі порушення можуть мати значний вплив на загальний розвиток.

При моногенній патології медіанне значення ТТГ складало 4 (3; 4) мк МО/мл, діапазон значень: від 2 мк МО/мл до 5 мк МО/мл. Значення ТТГ знаходиться в нижньому або середньому діапазоні норми. Це може говорити про відсутність значущих змін функції щитоподібної залози у більшості дітей із моногенними синдромами. Моніторинг може бути менш частим у цій групі, хоча необхідно враховувати специфіку кожного синдрому.

Аналізуючи групу дітей із хромосомною патологією, визначено медіанне значення ТТГ: 5 (4; 7) мк МО/мл, діапазон значень: від 4 мк МО/мл до 8 мк МО/мл. В цій групі дітей спостерігаються найвищі значення ТТГ серед трьох груп. Верхній поріг діапазону (8 мк МО/мл) значно перевищує норму, що вказує на високу ймовірність гіпотиреозу або субклінічного гіпотиреозу у дітей із хромосомними порушеннями.

Порушення функції щитоподібної залози можуть бути однією з характерних супутніх патологій у цій групі, що потребує регулярного обстеження та своєчасної корекції. Хромосомна патологія має найбільший діапазон значень ТТГ (4–8 мк МО/мл) із високою медіаною, що свідчить про найвищу схильність до дисфункцій щитоподібної залози. Мікроделеційна патологія займає середню позицію за рівнем ТТГ (3–6 мк МО/мл), що також свідчить про потенційні ризики для цієї групи. Моногенна патологія демонструє найнижчі показники ТТГ (2–5 мк МО/мл), що, ймовірно, вказує на меншу ймовірність ендокринних порушень у цій групі.

Отже, діти з хромосомною патологією мають вищий рівень ТТГ, що може свідчити про тенденцію до гіпотиреозу (наприклад, при синдромі Дауна,

синдромі Тернера). Моногенні патології демонструють найнижчі медіанні значення, що може свідчити про менший вплив на гіпофізарно-тиреоїдну систему. Мікроделеційні синдроми займають проміжне положення, з дещо підвищеними рівнями ТТГ.

Висновки до розділу 5

1. Збільшення розмірів печінки найчастіше спостерігалось у дітей із моногенними захворюваннями, що перевищує показники у групах з хромосомними та мікроделеційними синдромами. Патології органів малого тазу діагностувалися у пацієнтів із хромосомними аномаліями. Аномалії нирок були характерні для дітей із мікроделеційними синдромами та моногенними патологіями, проте статистично значущої різниці між групами не встановлено.

2. Достовірно частіше зміни, виявлені при УЗД щитоподібної залози, спостерігалися у дітей з хромосомною патологією (33,33 [15,28-54,39] %) в порівнянні з моногенними синдромами (7,14 [0,73-19,37] %), чверть (23,81 [8,5-43,84] %) дітей з мікроделеційними синдромами мали зміни в щитоподібній залозі, достовірної різниці з іншими групами не виявлено ($p > 0,05$).

3. Малі аномалії серця, такі як аномалії розвитку клапанів або хорд, зустрічаються з частотою від 25,00 % до 33,33 % у різних групах, без статистично значущих відмінностей між ними. Великі аномалії (дефекти міжшлуночкової перегородки або коарктація аорти) спостерігаються рідше, з частотою від 4,76 % до 19,05 %, також без достовірної різниці між групами. Проведення ЕхоКГ у дітей зі спадковими захворюваннями є необхідним для раннього виявлення можливих порушень та запобігання ускладненням.

4. Діти з мікроделеційними синдромами мають найвищі медіанні значення креатиніну (37 (34; 45) мкмоль/л), з діапазоном від Min 23 до Max 79 мкмоль/л. Когорта пацієнтів з моногенною патологією демонструють менш ширший розкид значень – медіанний показник становить 34 (25,5; 34) мкмоль/л, а діапазон мінімальних та максимальних значень варіюється від 18 до 38 мкмоль/л.

При хромосомній патології рівень креатиніну має подібне медіанне значення: 33 (30; 34) мкмоль/л, з діапазоном від 26 до 39 мкмоль/л.

5. Хромосомна патологія має найбільший діапазон значень ТТГ (4–8 мк МО/мл) із високою медіаною, що свідчить про найвищу схильність до дисфункцій щитоподібної залози. Мікроделеційна патологія займає середню позицію за рівнем ТТГ (3–6 мк МО/мл), що також свідчить про потенційні ризики для цієї групи. Моногенна патологія демонструє найнижчі показники ТТГ (2–5 мк МО/мл), що, ймовірно, вказує на меншу ймовірність ендокринних порушень у цій групі.

Результати досліджень розділу 4 наведено в публікаціях

1. Drobchak M, Kitsera N, Kech N, Osadchuk Z, Bondarenko M, Kozovyi R. Neurodevelopmental Manifestations and Birth Defects in Prader-Willi Syndrome: Findings from a Study in Western Ukraine. *Biomedical and Pharmacology Journal*. 2023;16(2):1101-1111. doi: 10.13005/bpj/2690 – ((Scopus).
2. Чайковська ГС, Дробчак МІ, Акоп'ян ГР, Авраменко ІЮ, Безкоровайна ГМ, Тиркус МЯ, Війтович ІВ. Клінічний випадок рідкісного синдрому Сміт-Магеніса у новонародженої дитини. *Клінічна та профілактична медицина*. 2014;(6):85-91. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.6.2024.12>

РОЗДІЛ 6

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ПСИХОЛОГІЧНОЮ ХАРАКТЕРИСТИКОЮ, СОМАТИЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ТА РЕЗУЛЬТАТАМИ ПАРАКЛІНІЧНИХ МЕТОДІВ ОБСТЕЖЕННЯ

Кореляційний зв'язок між вродженою патологією та психологічною характеристикою у дітей із мікрodelеційною патологією є важливим аспектом. При оцінці результатів кореляційного зв'язку між вродженою патологією та психологічними характеристиками дітей з мікрodelеційною патологією було здійснено більш ґрунтовніше визначення цих зв'язків з точки зору генетичних і нейропсихологічних механізмів.

6.1 Взаємозв'язок між психологічною характеристикою, соматичною патологією та результатами параклінічних методів обстеження у дітей з мікрodelеційною патологією

Вивчення взаємозв'язку між психологічними характеристиками, соматичною патологією та результатами параклінічних методів обстеження у дітей з мікрodelеційними синдромами (табл.6.1) є надзвичайно актуальним для розуміння мультидисциплінарного підходу до лікування та супроводу таких пацієнтів. Серед пацієнтів з мікрodelеційними синдромами часто спостерігаються когнітивні труднощі (затримка розвитку, пізнавальних здібностей, можливі проблеми з увагою). Часто фіксуються тривожність, депресія, труднощі у соціальній адаптації.

У групі дітей з мікрodelеційною патологією для синдрому Прадера-Віллі характерна достовірна позитивна кореляція з великою моторикою ($r=0,69$; $p<0,05$) і зворотна з рівновагою ($r=-0,61$; $p<0,05$) та мануальними здібностями ($r=-0,67$; $p<0,05$), що може свідчити про специфічні особливості нейророзвитку, які пов'язані з порушенням функцій гіпоталамуса, що, в свою чергу, призводить до підвищення м'язової активності при одночасному зниженні координації та

точності рухів. Це може пояснювати труднощі в досягненні рівноваги та мануальних завдань. Кореляція з поведінкою ($r = 0,47$; $p < 0,05$) свідчить про тенденцію до емоційної нестабільності та порушень у соціальній поведінці, що є характерним для цього синдрому, зокрема через порушення в розвитку гіпоталамічних структур, які керуються емоційними реакціями.

Таблиця 6.1

Взаємозв'язок між психологічними параметрами у дітей з мікроделеційною патологією

Патологія	Велика моторика	Рівновага	Чуттєва реакція	Мануальні здібності	Пізнавальні здібності	Поведінка	Концентрація уваги	Поведінка на візиті
Прадера-Віллі	0,69*	0,32	-0,61*	-0,67*	0,08	0,47*	0,27	0,29
Ангельмана	-0,54*	-0,58*	0,51*	0,15	-0,24	-0,29	0,20	-0,14
Вільямса	-0,20	-0,01	0,11	0,37	-0,55*	-0,29	-0,50*	-0,14
Сотоса	-0,22	0,20	-0,21	0,18	0,32	-0,23	-0,26	-0,11
Сміта-Магеніса	-0,26	0,14	0,35	0,12	0,30	-0,16	0,11	-0,50*
Котячого крику	0,17	-0,20	0,35	0,36	0,38	0,32	0,11	0,42

Примітка. * - достовірний кореляційний зв'язок ($p < 0,05$)

Синдром Ангельмана достовірно зворотно корелював з великою моторикою ($r = -0,54$; $p < 0,05$) та рівновагою ($r = -0,58$; $p < 0,05$), що відображає серйозні порушення розвитку рухових навичок, пов'язані з дефіцитом нейронних механізмів, зокрема в ділянці мозочку та кори головного мозку. Наявність позитивної кореляції з чуттєвою реакцією ($r = 0,51$; $p < 0,05$) може свідчити про підвищену сенсорну чутливість дітей з цим синдромом, що є відомою рисою даної патології. Зміни в нейропсихологічному розвитку дітей з синдромом Ангельмана можуть впливати на підвищену сенсорну чутливість, що потребує індивідуалізованого підходу до стимуляції та терапії.

У групі дітей з мікроделеційною патологією наявність синдрому Вільямса зворотно корелювала з пізнавальними здібностями ($r = -0,55$; $p < 0,05$), що може

свідчати про значні когнітивні порушення, які відображають типові труднощі в області абстрактного мислення, планування та вирішення задач. Враховуючи цей аспект, розробка корекційних програм повинна фокусуватися на поліпшенні когнітивних функцій через цілеспрямовану нейропсихологічну реабілітацію. Діти з цим синдромом часто мають проблеми з соціальною адаптацією, що підтверджується зворотними кореляціями з поведінкою ($r = -0,50$; $p < 0,05$) та концентрацією уваги ($r = -0,29$; $p < 0,05$), що відображає порушення в соціальній взаємодії і проблеми з концентрацією, характерні для порушення роботи нейронних мереж, відповідальних за емоційну і соціальну функціональність.

Відсутність значущих кореляцій між психологічними параметрами та синдромом Сотоса у дітей в більшості параметрів свідчить про те, що нейропсихологічний профіль дітей із синдромом Сотоса є складнішим і менш однозначним, ніж при іншій патології. Ці діти можуть демонструвати як розвиток деяких навичок, так і порушення в інших сферах. Можливо, це вказує на необхідність індивідуального підходу для кожного пацієнта, з особливою увагою до специфічних когнітивних і соціальних аспектів.

У групі дітей з мікрodelеційною патологією наявність патології Сміта-Магеніса оберненопропорційно корелює з поведінкою на візиті ($r = -0,50$; $p < 0,05$), що вказує на труднощі з соціальною адаптацією.

Позитивні недостовірні кореляції наявності синдрому котячого крику з мануальними здібностями ($r = 0,36$), чуттєвою реакцією ($r = 0,35$) і концентрацією уваги ($r = 0,38$) у дітей можуть вказувати на певні переваги в розвитку сенсорних та моторних навичок у цих дітей, що потребує застосування спеціальних терапевтичних програм для активації цих здібностей.

На рисунку 6.1 зображено кореляційний зв'язок між віком встановлення діагнозу (по вертикальній осі) та поведінковими особливостями дітей із мікрodelеційною патологією (по горизонтальній осі).

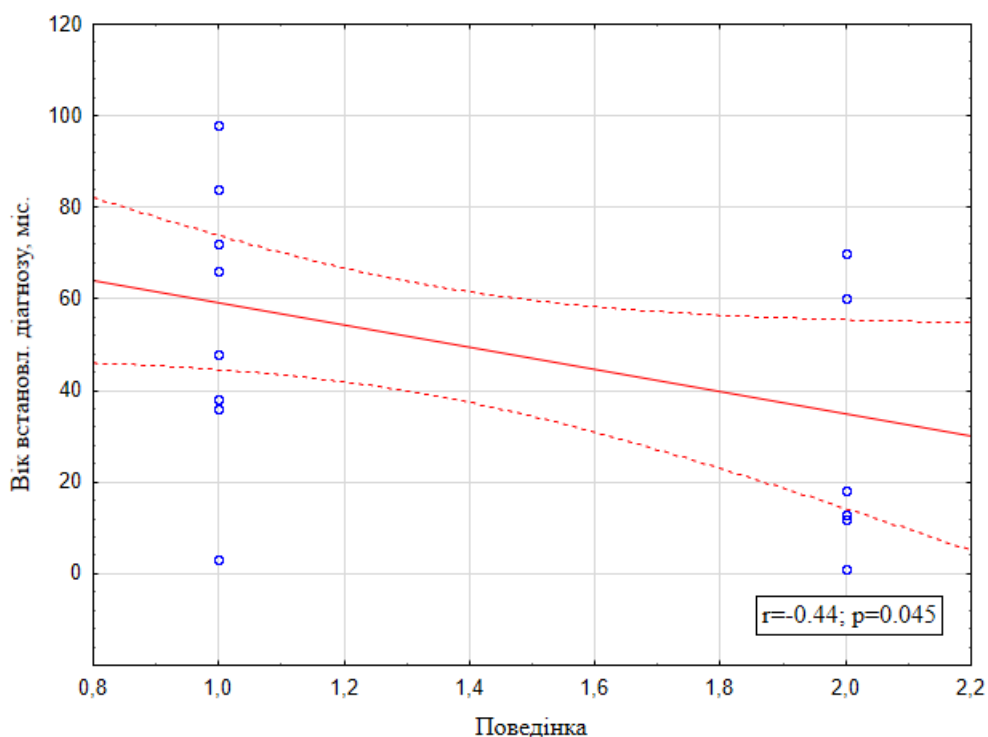


Рисунок 6.1 – Кореляційний зв'язок між віком встановлення діагнозу та поведінкою дітей із мікрodelеційною патологією

Червона лінія-тренд, що вказує на спадну залежність, а точки розкиду демонструють індивідуальні дані пацієнтів. Показано від'ємний кореляційний зв'язок ($r=-0,44$), тобто зі зростанням поведінкових порушень вік встановлення діагнозу зменшується. Зв'язок є статистично значущим ($p=0,045$), що свідчить про реальну залежність між цими параметрами.

Отже, дітям із мікрodelеційною патологією із більш вираженими поведінковими особливостями діагноз встановлюють у більш ранньому віці, що може бути пов'язано з підвищеною увагою лікарів та батьків до таких проявів.

У таблиці 6.2 подано аналіз кореляційних зв'язків між психологічними характеристиками (мануальні здібності та концентрація уваги) та даними ехокардіографії (ЕХО-КГ) у дітей із мікрodelеційною патологією.

Таблиця 6.2

Кореляційний зв'язок між психологічними характеристиками та даними ЕХО-КГ у дітей із мікроделеційною патологією

Психологічні характеристики	Варіант норми	Малі аномалії серцево-судинної системи	Великі аномалії серцево-судинної системи
Мануальні здібності	-0,64*	0,60*	0,12
Концентрація уваги	0,37	-0,17	-0,46*

Примітки: * - достовірний кореляційний зв'язок ($p < 0,05$)

Для інших психологічних характеристик не було встановлено достовірних кореляційних зв'язків ($p > 0,05$)

Встановлено позитивну кореляцію між малими аномаліями та мануальними здібностями ($r = 0,60$; $p < 0,05$) та зворотна між мануальними здібностями та варіантами норми ($r = -0,64$; $p < 0,05$) може свідчити про те, що у дітей із варіантами норми ЕХО-КГ є діагностована спадкова патологія, яка супроводжується нейророзвитковими розладами, що є причиною порушення мануальних здібностей.

Концентрація уваги не має значущих кореляцій із варіантами норми та малими аномаліями – коефіцієнти кореляції становлять $r = 0,37$ та $r = -0,17$ відповідно. Обернено пропорційний зв'язок ($r = -0,46$; $p < 0,05$) між концентрацією уваги та великими аномаліями серця свідчить, що в дітей із великими аномаліями ЕХО-КГ концентрація уваги гірша. Тобто, чим більші аномалії серцево-судинної системи, то нижча здатність концентрувати увагу у дітей з різноманітною спадковою патологією з нейророзвитковими порушеннями.

У таблиці 6.3 кореляційні зв'язки вказують на складний взаємозв'язок між різноманітною офтальмологічною патологією та психологічними характеристиками дітей з мікроделеційними синдромами. Ці зв'язки мають важливе значення для розуміння того, як зміни в зоровій системі можуть

впливати на розвиток психомоторних та когнітивних здібностей дітей, а також на їх взаємодію з соціальним оточенням та поведінку.

Таблиця 6.3

Кореляційний зв'язок між психологічними характеристиками та офтальмологічними захворюваннями у дітей із мікроделеційною патологією

Психологічні характеристики	Патологія рефракції	Порушення окорухового апарату	Аномалії переднього сегменту ока	Дизморфічні ознаки	Патологія сітківки та зорового нерва
Велика моторика	0,29	0,34	-0,67*	-0,28	-0,20
Рівновага	0,25	-0,04	-0,31	-0,47*	-0,35
Латералізація	0,30	-0,10	-0,16	-0,23	0,03
Реакція на слух	-0,10	0,11	-0,17	-0,14	-0,06
Зорова реакція	0,17	0,00	0,23	0,58*	-0,10
Чуттєва реакція	-0,37	0,24	0,32	0,56*	-0,02
Мануальні здібності	-0,33	0,09	0,48*	0,51*	0,00
Пізнавальні здібності	-0,06	0,37	-0,38	0,15	-0,42
Мова	0,44*	0,17	-0,45*	0,06	-0,44*
Експресія	-0,11	0,69*	-0,18	0,55*	-0,11
Поведінка	0,69*	0,11	-0,55*	0,00	-0,09
Стосунки з лікарем	0,11	0,07	0,18	0,09	-0,46*
Наслідування	0,34	-0,03	0,09	-0,04	-0,40
Концентрація уваги	0,24	-0,26	-0,37	0,20	-0,38
Поведінка на візиті	0,11	0,25	-0,26	0,17	-0,16

Примітка. * - достовірний кореляційний зв'язок ($p < 0,05$)

При дослідженні кореляційних зв'язків між порушеннями рефракції та психологічними характеристиками встановлено недостовірний позитивний зв'язок патології рефракції з великою моторикою ($r=0,29$) та латералізацією ($r = 0,30$). Це свідчить про те, що діти з порушеннями рефракції можуть мати деякі труднощі в розвитку моторики, але загалом здатні до покращення цих навичок за рахунок компенсаторних механізмів. Мова ($r=0,44$; $p < 0,05$) має позитивну кореляцію із патологією рефракції, що може свідчити про наявність додаткових факторів, які стимулюють розвиток мовленнєвих навичок. Водночас, поведінка ($r=0,69$; $p < 0,05$) також позитивно взаємозв'язана, що може вказувати на

позитивний вплив на взаємодію з соціальним оточенням та поведінкову стабільність дітей з цією патологією.

Виявлені зв'язки патології рефракції, зокрема із експресією ($r=0,69$; $p<0,05$) та чуттєвою реакцією ($r=0,24$; $p>0,05$), свідчать про те, що порушення окорухового апарату можуть сильно впливати на емоційну чутливість і сприйняття навколишнього світу. Це може бути пов'язано з порушеннями координації рухів очей, що в свою чергу впливає на сприйняття соціальних сигналів. Поведінка ($r = 0,11$; $p>0,05$) має слабкий позитивний зв'язок, що вказує на певні адаптаційні труднощі у взаємовідносинах із іншими особами.

Аномалії переднього сегменту ока, як показує кореляція з великою моторикою ($r=-0,67$; $p<0,05$), мають сильний негативний вплив на розвиток фізичних навичок. Передній сегмент ока, включаючи рогівку, райдужку та кришталік, регулює правильне заломлення світла і формування чіткого зображення на сітківці. Аномалії в цій зоні, такі як дефекти рефракції (наприклад, астигматизм, міопія) або структурні порушення, знижують якість зору, що ускладнює зорово-моторну координацію. Це безпосередньо впливає на виконання складних рухових завдань, таких як ходьба, біг. Мова ($r=-0,45$; $p<0,05$) має зворотну кореляцію з аномалією переднього сегменту ока, що підтверджує, що діти з цією патологією можуть мати труднощі не тільки в моторному, а й в мовному розвитку, вимагаючи додаткових корекційних заходів.

Аномалії переднього сегменту ока, як показує кореляція з великою моторикою ($r=-0,67$; $p<0,05$), мають оберненопропорційний зв'язок на розвиток фізичних навичок.

При виявленні дизморфічних ознак у дітей, у яких встановлено мікроделеційні синдроми, спостерігається позитивна кореляція з зоровою реакцією ($r = 0,58$; $p<0,05$) та чуттєвою реакцією ($r = 0,56$; $p<0,05$), що вказує на гіперчутливість (це може бути пов'язано з порушеннями у розвитку сенсорних систем, що призводить до більш вираженої реакції на зовнішні подразники. Водночас, прямі зв'язки із мануальними здібностями ($r = 0,51$; $p<0,05$) та

експресією ($r = 0,55$; $p < 0,05$) вказують на покращення або збереження цих характеристик, що може свідчити про компенсаторні механізми для розвитку моторних та емоційних здібностей. Зворотна кореляція характерна для з дизморфічних із рівновагою ($r = -0,47$; $p < 0,05$).

У дітей, що мали діагностований мікроделеційний синдром з патологією сітківки та зорового нерва, спостерігається виражена зворотна кореляція цієї патології з такими аспектами розвитку, як мова ($r = -0,44$; $p < 0,05$) та пізнавальні здібності ($r = -0,42$; $p > 0,05$), що свідчить про складнощі у розвитку мовлення та аналітичні здібності, пов'язані з порушеннями зорового сприйняття. Стосунки з лікарем ($r = -0,46$; $p < 0,05$) тако зворотно корелюють з патологією сітківки та зорового нерва, це може бути зумовлено обмеженням зорової інформації, що ускладнює сприйняття та розуміння виконання інструкцій лікаря і збільшує психологічний дискомфорт.

Отже, дослідження кореляційних зв'язків показують, що офтальмологічна патологія в дітей з мікроделеційними синдромами має значний вплив на їх психологічний розвиток, зокрема на моторні, когнітивні та соціальні здібності. Порушення в зоровій системі можуть не лише обмежувати фізичний розвиток, а й спричиняти труднощі в комунікації та соціальній адаптації. Зокрема, діти з порушеннями рефракції та дисморфічними ознаками можуть показувати покращення в певних аспектах психологічного розвитку (наприклад, в мові та поведінці), що потребує додаткових досліджень для оптимізації корекційних методик. Підхід до корекції цих порушень має бути індивідуалізованим та комплексним, враховуючи всі аспекти фізичного та психоемоційного розвитку дитини.

Кореляційний зв'язок між психологічними характеристиками дітей із мікроделеційною патологією та неврологічними дослідженнями відображено у таблиці 6.4, зокрема змінами на ЕЕГ, мозочковими й моторними порушеннями.

Таблиця 6.4

Кореляційний зв'язок між психологічними характеристиками та неврологічними дослідженнями у дітей із мікрodelеційною патологією

Психологічні характеристики	Варіант норми	Зміни на ЕЕГ	Моторні порушення	Мозочкові порушення
Велика моторика	0,05	0,14	-0,37	-0,34
Рівновага	0,12	0,08	-0,38	-0,49*
Латералізація	-0,15	0,09	0,10	-0,30
Реакція на слух	-0,02	0,21	-0,38	0,21
Зорова реакція	-0,31	0,12	0,35	0,44*
Чуттєва реакція	0,22	-0,38	0,35	0,29
Мануальні здібності	0,00	-0,18	0,36	0,55*
Пізнавальні здібності	0,51*	-0,34	-0,27	-0,16
Мова	0,09	-0,02	-0,13	-0,18
Експресія	0,46*	-0,40	-0,05	0,32
Поведінка	0,17	-0,08	-0,16	-0,29
Стосунки з лікарем	-0,46*	0,40	0,05	0,16
Наслідування	-0,22	0,22	-0,02	-0,06
Концентрація уваги	-0,07	0,01	0,11	-0,43
Поведінка на візиті	-0,12	0,15	-0,07	-0,01

Примітка. * - достовірний кореляційний зв'язок ($p < 0,05$)

У дітей із мікрodelеційною патологією встановлена зворотній кореляційний зв'язок рівноваги з мозочковими порушеннями ($r = -0,49$; $p < 0,05$), що вказує на суттєвий вплив порушень рухових навиків на здатність підтримувати рівновагу. Позитивна кореляція між мозочковими порушеннями та зоровою реакцією ($r = 0,44$; $p < 0,05$), може свідчити про компенсаторні механізми або специфічний вплив мозочкової дисфункції. Прямий кореляційний зв'язок між мозочковими порушеннями і мануальними здібностями ($r = 0,55$; $p < 0,05$) підкреслює важливість координації в оцінці рухових функцій. Позитивна кореляція пізнавальних здібностей з відсутністю неврологічних змін (варіант норми) ($r = 0,51$; $p < 0,05$) вказує на стабільність когнітивного розвитку у відсутності суттєвих неврологічних порушень. Позитивна кореляція експресії емоцій з нормою ($r = 0,46$; $p < 0,05$) свідчить про збереження емоційної виразності в дітей із мінімальними неврологічними змінами. Зворотна кореляція параметру стосунки пацієнта з лікарем на прийомі з нормою ($r = -0,46$; $p < 0,05$), може

вказувати на соціальні труднощі або особливості взаємодії у дітей із мікрodelеційною патологією. Найсильніше впливають на рівновагу ($r = -0,49$; $p < 0,05$) та мануальні здібності ($r = 0,55$; $p < 0,05$) мозочкові порушення, що відображає характерну для мозочкових дисфункцій моторну дезорганізацію. Моторні порушення демонструють оберненопропорційний зв'язок із великою моторикою ($r = -0,34$; $p > 0,05$) і концентрацією уваги ($r = -0,43$; $p > 0,05$), який проте є недоведений.

Отже, дослідження кореляційних зв'язків між психологічними характеристиками та неврологічними параметрами у дітей із мікрodelеційною патологією свідчить про значний вплив мозочкових порушень на широкий спектр когнітивних, моторних та емоційно-поведінкових функцій. Найбільш вираженою є зворотна кореляція між мозочковими порушеннями та рівновагою ($r = -0,49$; $p < 0,05$), мануальними здібностями ($r = 0,55$; $p < 0,05$) та зоровою реакцією ($r = 0,44$; $p < 0,05$), що вказує на ключову роль мозочка в регуляції моторної координації, сенсомоторної інтеграції та просторової орієнтації.

Позитивні кореляції пізнавальних здібностей ($r = 0,51$; $p < 0,05$) та експресії ($r = 0,46$; $p < 0,05$) із варіантом норми підкреслюють збереження пізнавальних інтересів і комунікативних можливостей в соціумі за відсутності виражених неврологічних змін. Водночас, зворотна кореляція стосунків із лікарем із нормою ($r = -0,46$; $p < 0,05$) може бути пов'язана із соціально-емоційними труднощами, які слід враховувати під час розробки реабілітаційних програм.

Таким чином, отримані дані підкреслюють необхідність комплексного підходу в діагностиці та корекції нейропсихологічних проявів у дітей із мікрodelеційною патологією, особливо з акцентом на розвиток моторики, когнітивних функцій і соціальної адаптації. Це дозволяє більш ефективно прогнозувати динаміку розвитку та планувати індивідуалізовані терапевтичні втручання.

Отже, зважаючи на те, що кореляційний зв'язок між патологією і психоемоційними характеристиками варіюється, кожен випадок потребує індивідуалізованої терапії, яка враховує специфічні порушення, характерні для

кожного синдрому. Рання ідентифікація дітей із мікроделеційними синдромами дозволить розпочати терапевтичні заходи на ранніх етапах розвитку, що може значно покращити прогнози щодо соціалізації і когнітивного розвитку. Для дітей із порушеннями соціальної адаптації (наприклад, в синдромах Вільямса та Сміта-Магеніса) важливо створювати програми соціальної підтримки, які сприяють поліпшенню взаємодії з оточенням. Тому, розуміння кореляцій між вродженими патологіями та психологічними характеристиками є важливим кроком для розробки ефективних методів корекції та підтримки дітей з мікроделеційними синдромами.

6.2 Взаємозв'язок між психологічною характеристикою, соматичною патологією та результатами параклінічних методів обстеження у дітей з моногенною патологією

Результати наведені в таблиці 6.5 демонструють ступінь і напрямок кореляційних зв'язків між вродженими патологіями та різними психологічними характеристиками дітей із моногенними захворюваннями. Ці дані дозволяють оцінити вплив конкретних патологій на моторний, когнітивний і емоційний розвиток дітей, а також виділити найбільш вразливі сфери.

У дітей з нейрофіброматозом I типу виявлено достовірно зворотні кореляційні зв'язки цієї патології із психологічними характеристиками. Найсильніша кореляція проявляється в таких параметрах як реакція на слух ($r=-0,79$; $p<0,05$), пізнавальні здібності ($r=-0,78$; $p<0,05$), мова ($r=-0,73$; $p<0,05$) та чуттєва реакція ($r=-0,69$; $p<0,05$). Це вказує на значну мультисистемну дисфункцію, що охоплює пізнавальні, мовні та сенсорні особливості.

Таблиця 6.5

Кореляційний зв'язок між вродженою патологією та психологічними характеристиками дітей із моногенною патологією

Патологія	Велика мото- рика	Рівно- вага	Реакція на слух	Зорова реакція	Чуттєва реакція	Мануальні здібності	Пізна- вальні здіб- ності	Мо- ва	Екс- пресія	Пове- дінка	Сто- сунки з лікарем-	Насліду- вання	Концен- трація уваги
Нейрофіброматоз І типу	-0,40*	- 0,56*	-0,79*	-0,40*	-0,69*	-0,55*	- 0,78*	- 0,73*	- 0,60*	-0,33	-0,49*	-0,29	-0,54*
Нейрофіброматоз ІІ типу	-0,06	-0,28	0,18	0,46*	0,42*	0,04	0,05	0,19	0,18	0,02	0,10	0,13	0,41*
Туберозний склероз	0,40*	0,28	0,39*	0,26	-0,25	-0,26	0,29	0,28	0,18	0,01	-0,17	-0,09	0,03
Синдром Нунан	0,26	0,14	0,10	0,20	0,24	0,21	0,23	0,37	0,18	0,02	0,10	0,29	0,41*
Синдром Драве	0,31	-0,07	0,01	0,18	0,11	0,23	0,04	0,26	0,13	0,31	0,38*	0,09	0,04
С-м ран.епілепт. енцефалопатії	0,28	-0,07	0,12	0,10	0,11	0,23	-0,12	0,26	0,13	0,31	0,38*	-0,22	0,04
ФКУ	-0,01	0,30	0,44*	0,03	0,27	0,12	0,57*	0,07	0,24	0,18	0,18	0,44*	0,21
С-м біотиназної недостатності	-0,04	0,31	0,02	-0,11	0,04	-0,26	0,05	0,00	-0,36	- 0,43*	0,10	-0,09	-0,35
С-м Елліса - ван Кревельда	-0,12	-0,07	-0,07	-0,23	0,00	0,35	-0,12	0,00	0,13	0,01	-0,31	-0,22	0,04
Синдром Жубера	-0,01	0,12	0,01	-0,07	0,11	0,23	0,04	0,00	0,13	0,01	0,07	-0,22	0,04
Синдром Ашера	0,06	0,12	0,28	-0,07	0,11	0,23	0,04	0,00	0,13	0,01	0,07	-0,22	0,04
Синдром Ретта	-0,27	0,12	-0,22	-0,07	0,11	0,23	0,04	0,00	0,13	0,31	0,07	0,31	0,04

Примітка. * - доведений кореляційний зв'язок ($p < 0,05$)

Нейрофіброматоз II типу із психологічними характеристиками був пов'язаний переважно слабо. Проте виявлено прямопропорційний зв'язок його із зоровою реакцією ($r=0,46$; $p<0,05$) та чуттєвою реакцією ($r=0,42$; $p<0,05$). Це може свідчити про збереження цих функцій на фоні інших менш виражених змін.

Помірні позитивні кореляції великої моторики ($r=0,40$; $p<0,05$) та реакції на слух ($r=0,18$; $p>0,05$) із туберозним склерозом свідчать про певне збереження базових моторно-сенсорних функцій, хоча чуттєва ($r=-0,25$; $p>0,05$) та мануальні здібності ($r=-0,26$; $p>0,05$) демонструють тенденцію до порушення.

Синдром Нунан помірно позитивно корелював з концентрацією уваги ($r=0,41$; $p<0,05$) та мовною експресією ($r=0,37$; $p>0,05$). Це свідчить про потенціал розвитку адаптивних когнітивних і мовних функцій за умов своєчасної корекції. Достовірно позитивні кореляції пізнавальних здібностей ($r=0,57$; $p<0,05$) та реакції на слух ($r=0,44$; $p<0,05$) із наявністю у дітей фенілкетонурії підтверджують важливість раннього лікування (зокрема, дієтотерапії) для збереження когнітивного потенціалу. Синдром біотинідазної недостатності зворотно корелював із поведінкою ($r=-0,43$; $p<0,05$) та наслідуванням ($r=-0,36$; $p>0,05$). Це вказує на труднощі з адаптацією та соціальною інтеграцією, що потребує особливої уваги в терапії та реабілітації. Найбільш достовірна позитивна кореляція синдрому Ретта спостерігається з поведінкою ($r=0,31$; $p>0,05$), що може відображати певний компенсаторний потенціал у рамках комплексної терапії. Менш виражені кореляції зафіксовані при синдромах Жубера, Ашера, Елліса-ван Кревельда. В даному випадку відсутність статистично значущих зв'язків із психологічними характеристиками може бути обумовлена як специфікою цих захворювань, так і різноманітною пенетрантністю на рівні психологічного функціонування.

Отже, найбільш серйозний вплив на когнітивні, сенсорні й моторні функції мають нейрофіброматоз I типу та ФКУ. Захворювання зі слабкими кореляційними зв'язками, ймовірно, потребують додаткових досліджень для визначення специфічних профілів. Дані слугують важливою основою для

формування індивідуальних програм реабілітації, де головною метою є збереження та розвиток функцій і адаптація уражених сфер.

На рисунку 6.3 представлено залежність між віком дітей із моногенними патологіями та рівнем латералізації. Отриманий коефіцієнт кореляції $r = 0,64$ при значущості $p = 0,047$ підтверджує помірний прямий статистично значущий зв'язок між досліджуваними параметрами.

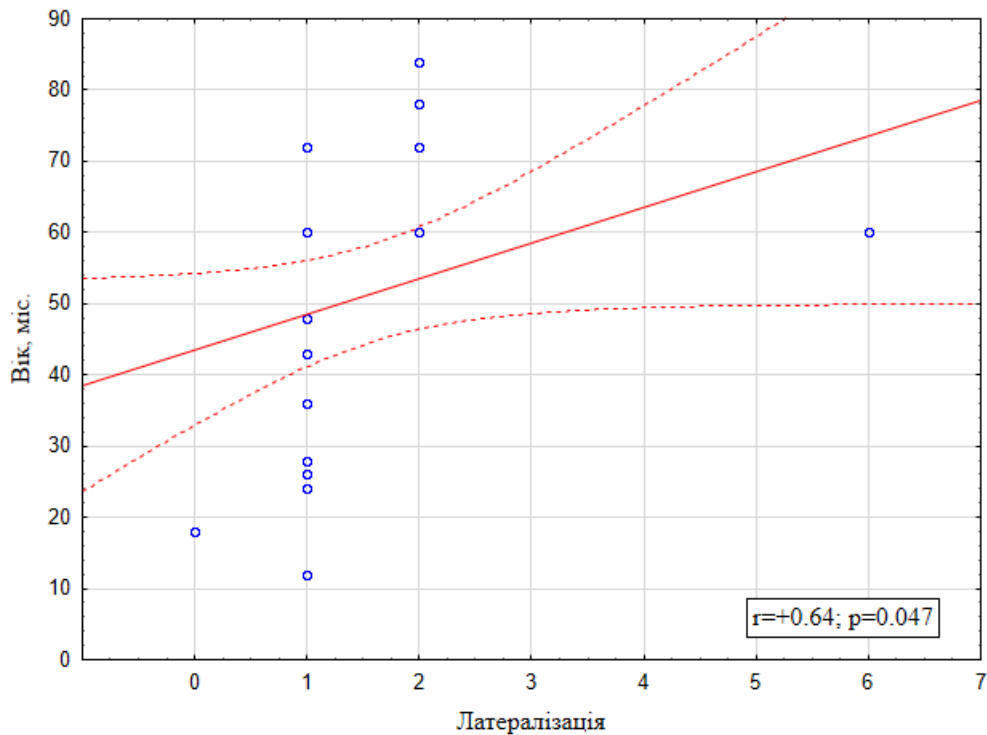


Рисунок 6.3 – Кореляційний зв'язок між віком дитини з моногенною патологією та латералізацією

Цей результат вказує на те, що з віком спостерігається поступове посилення латералізаційних процесів у дітей із моногенними патологіями. Латералізація, як відображення функціонального розподілу завдань між правою і лівою півкулями головного мозку, демонструє вікову динаміку, що може бути зумовлено дозріванням центральної нервової системи, нейропластичністю та індивідуальними адаптаційними особливостями в умовах генетичних аномалій.

Висока значущість результатів ($p < 0,05$) дозволяє припустити, що латералізація може бути важливим предиктором вікового нейропсихологічного розвитку у цієї категорії дітей. Це відкриває перспективи для використання

даного показника в комплексних реабілітаційних програмах, спрямованих на оптимізацію когнітивних функцій і моторної координації.

Додатково слід враховувати можливість варіативності латералізаційних проявів залежно від типу патології, що потребує подальшого уточнення в майбутніх дослідженнях.

Дані, наведені в таблиці 6.6, показують зв'язки між психологічними характеристиками дітей із моногенною патологією та результатами неврологічних досліджень. Зокрема, зворотні кореляції пов'язані між варіантом норми (без неврологічних порушень) з усіма психологічними характеристиками (наприклад, мова: -0,53, реакція на слух: -0,47, $p < 0,05$). Це підкреслює значущість навіть незначних неврологічних змін для когнітивного і мовного розвитку.

Таблиця 6.6

Кореляційний зв'язок між психологічними характеристиками та даними неврологічних досліджень у дітей із моногенною патологією

Психологічні характеристики	Варіант норми	Зміни ЕЕГ	Моторні порушення
Реакція на слух	-0,47*	0,38*	0,17
Чуттєва реакція	-0,41*	0,44*	-0,17
Мануальні здібності	-0,38*	0,32	-0,16
Пізнавальні здібності	-0,41*	0,40*	0,01
Мова	-0,53*	0,04	0,02
Експресія	-0,36	0,38*	-0,05
Поведінка	-0,47*	0,20	-0,07
Стосунки з лікарем	-0,38*	0,13	-0,13

Примітки: * - доведений кореляційний зв'язок ($p < 0,05$)

Для інших психологічних характеристик не було встановлено достовірних кореляційних зв'язків ($p > 0,05$).

Достовірна позитивна кореляція у дітей із моногенною патологією спостерігалася між змінами на ЕЕГ та реакцією на слух ($r = 0,38$, $p < 0,05$) та чуттєвою реакцією ($r = 0,44$, $p < 0,05$), що вказує на те, що функціональні зміни центральної нервової системи можуть сприяти покращенню сприйняття сенсорної інформації. Пізнавальні здібності ($r = 0,40$, $p < 0,05$) та експресія ($r = 0,38$,

$p < 0,05$) також демонструють позитивну кореляцію зі змінами ЕЕГ, що свідчить про можливу адаптацію когнітивних функцій у дітей із неврологічними змінами. Незначна позитивна кореляція між моторними порушеннями із реакцією на слух ($r = 0,17$, $p > 0,05$) вказує на мінімальний вплив моторних порушень на слухове сприйняття.

Зворотна кореляція варіанту норми за даними неврологічних досліджень у дітей із моногенною патологією з усіма основними психологічними характеристиками, включаючи мову ($r = -0,53$, $p < 0,05$), реакцію на слух ($r = -0,47$, $p < 0,05$), чуттєву реакцію ($r = -0,41$, $p < 0,05$), мануальні здібності ($r = -0,38$, $p < 0,05$), пізнавальні здібності ($r = -0,41$, $p < 0,05$) підкреслює негативний вплив навіть мінімальних відхилень від норми у неврологічному статусі на мовленнєвий, когнітивний та моторний розвиток дитини. Несуттєва слабка негативна кореляція порушення моторики з чуттєвою реакцією ($r = -0,17$) та мануальними здібностями ($r = -0,16$) свідчить про обмеження моторних функцій у дітей із такими патологіями.

Отже, позитивні кореляції вказують на адаптаційний потенціал нервової системи, особливо при змінених показниках ЕЕГ. Зворотні кореляції підтверджують негативний вплив неврологічних порушень на всі аспекти психологічного розвитку дитини, особливо на мовленнєві та когнітивні функції. Це підкреслює важливість ранньої діагностики та корекції неврологічних порушень для запобігання подальшим когнітивно-поведінковим розладам у дітей із моногенною патологією.

Результати таблиці 6.7 показують кореляційні зв'язки між психологічними характеристиками дітей із моногенними патологіями та офтальмологічними захворюваннями. Патології рефракції мають достовірно зворотну кореляцію із зоровою реакцією ($r = -0,38$; $p < 0,05$), чуттєвою реакцією ($r = -0,39$; $p < 0,05$), мануальними здібностями ($r = -0,46$; $p < 0,05$), поведінкою ($r = -0,42$; $p < 0,05$), та стосунками з лікарем ($r = -0,56$; $p < 0,05$). Це вказує на те, що рефракційні порушення суттєво гальмують розвиток зорово-моторних функцій та соціальної взаємодії.

Таблиця 6.7

Кореляційний зв'язок між психологічними характеристиками та офтальмологічними захворюваннями у дітей із моногенною патологією

Психологічні характеристики	Патологія рефракції	Порушення очного апарату	Аномалії переднього сегменту ока	Дизморфічні ознаки	Патологія сітківки та зорового нерва
Велика моторика	-0,23	0,14	0,14	-0,01	0,04
Рівновага	0,15	0,14	-0,10	0,23	-0,47*
Латералізація	-0,17	-0,16	0,31	-0,05	0,01
Реакція на слух	-0,22	0,07	0,28	0,25	-0,40*
Зорова реакція	-0,38*	-0,10	0,26	0,30	-0,03
Чуттєва реакція	-0,39*	-0,25	0,60*	0,24	-0,32
Мануальні здібності	-0,46*	-0,08	0,60*	0,23	-0,33
Пізнавальні здібності	-0,29	-0,04	0,18	0,45*	-0,28
Мова	-0,25	0,05	0,43*	0,18	-0,48*
Експресія	-0,33	-0,09	0,51*	0,27	-0,45*
Поведінка	-0,42*	0,01	0,54*	0,03	-0,16
Стосунки з лікарем	-0,56*	0,10	0,49*	0,15	-0,10
Наслідування	-0,25	0,13	0,01	0,43*	-0,21
Концентрація уваги	-0,39*	0,03	0,33	0,34	-0,27
Поведінка на візиті	0,21	0,09	-0,28	0,13	-0,13

Примітка. * - доведений кореляційний зв'язок ($p < 0,05$)

У групі дітей із моногенними патологіями достовірна позитивна кореляція встановлена між аномаліями переднього сегмента ока із чуттєвою ($r=0,60$; $p < 0,05$), мануальною реакціями ($r=0,60$; $p < 0,05$), експресією ($r=0,51$; $p < 0,05$), та поведінкою ($r=0,54$; $p < 0,05$). Це свідчить про те, що у дітей з цими патологіями адаптивні функції, включаючи комунікативні та моторні здібності, можуть бути стимульовані компенсаторними механізмами. Дизморфічні ознаки асоціюються з пізнавальними здібностями ($r=0,45$ $p < 0,05$) та наслідуванням ($r=0,43$ $p < 0,05$), вказуючи на їхній вплив на соціальні та когнітивні функції.

Встановлено значний зворотній зв'язок патології сітківки та зорового нерва із рівновагою ($r=-0,47$ $p < 0,05$), реакцією на слух ($r=-0,40$ $p < 0,05$), мовою ($r=-0,48$ $p < 0,05$), експресією ($r=-0,45$ $p < 0,05$). Це свідчить про негативний вплив порушень зорового нерва на координацію, сприйняття, мовленнєві й емоційні функції.

Отже, дані демонструють, що офтальмологічна патологія має істотний вплив як на розвиток моторних і когнітивних функцій, так і на соціальні навички дітей із моногенними захворюваннями. Особлива увага має бути приділена дітям із патологією рефракції та ураженням сітківки для своєчасної корекції зорових функцій і покращення їхнього психологічного стану.

Результати дослідження, представлені в таблиці 6.8, відображають кореляційні зв'язки між психологічними характеристиками дітей із моногенними патологіями та різними ендокринологічними порушеннями.

Таблиця 6.8

Кореляційний зв'язок між психологічними характеристиками та ендокринологічними захворюваннями у дітей із моногенною патологією

Психологічні характеристики	Варіант ендокрин. норми	Ожиріння	Ураження щитоподібної залози	Порушення органів статевої сфери	Порушення росту
Велика моторика	-0,23	0,47*	0,27	0,09	-0,08
Латералізація	-0,19	0,58*	-0,16	0,09	-0,03
Пізнавальні здібності	0,01	-0,03	0,35	-0,04	-0,27
Мова	0,07	0,39*	0,05	-0,04	-0,25
Поведінка	-0,10	0,38*	0,24	-0,43*	-0,07
Стосунки з лікарем	0,08	0,50*	0,10	-0,17	-0,30
Наслідкування	0,22	-0,02	0,13	-0,09	-0,41*

Примітки: * - доведений кореляційний зв'язок ($p < 0,05$)

Для інших психологічних характеристик не було встановлено достовірних кореляційних зв'язків ($p > 0,05$).

У групі дітей з моногенною патологією характерна достовірні позитивні кореляційні зв'язки між таким ендокринологічним порушенням як ожиріння та великою моторикою ($r=0,47$; $p < 0,05$), латералізацією ($r=0,58$; $p < 0,05$), мовою ($r=0,39$; $p < 0,05$), поведінкою ($r=0,38$; $p < 0,05$) і стосунками з лікарем на візиті ($r=0,50$; $p < 0,05$). Це вказує на вплив ожиріння на рухову активність, мовленнєвий розвиток і соціальну взаємодію.

Серед пацієнтів з моногенною патологією, також була встановлена позитивна кореляція ураження щитоподібної залози з пізнавальними здібностями ($r=0,35$), що свідчить про можливий стимулюючий вплив у

контексті когнітивної активності. Наявність порушення органів статеві сфери достовірно зворотно корелювало із поведінкою ($r=-0,43$; $p<0,05$) та наслідуванням ($r=-0,41$; $p<0,05$), що вказує на гальмування соціально-когнітивного розвитку. Порушення зросту не мало суттєвих зв'язків із психологічними характеристиками дітей, окрім слабкої зворотної кореляції з наслідуванням ($r=-0,41$; $p<0,05$).

Отже, найсильніший прямий зв'язок встановлено у дітей із моногенними патологіями з порушенням нейророзвитком, у яких на огляді у невролога не виявлено патології та характеристиками, що відповідають за базові когнітивні функції (реакція на слух, мова, поведінка). У дітей із моногенними патологіями з порушенням нейророзвитком, у яких на огляді у невролога встановлено моторні порушення, виявлено позитивні кореляції з характеристиками, що вказують на адаптивність та комунікацію (чуттєва реакція, експресія, пізнавальні здібності). Дані підкреслюють важливість комплексного підходу в діагностиці та реабілітації дітей із моногенними патологіями. Результати вказують на значущий вплив різноманітних порушень, особливо ожиріння та ураження щитовидної залози, психологічний розвиток дітей з моногенною патологіями. Особлива увага має бути приділена корекції ожиріння, яка суттєво впливає на моторні та соціальні функції.

6.3 Взаємозв'язок між психологічною характеристикою, соматичною патологією та результатами параклінічних методів обстеження у дітей з хромосомною патологією

Пізнє встановлення діагнозу у дітей з хромосомними патологіями може негативно впливати на розвиток великої моторики (рис. 6.4). Графік ілюструє залежність між віком встановлення діагнозу (по осі Y, у місяцях) та рівнем розвитку великої моторики (по осі X). Кореляційний коефіцієнт $r = -0.82$ свідчить про сильний зворотний зв'язок: чим пізніше встановлено діагноз, тим гірші показники великої моторики. Значення $p = 0,0002$ підтверджує статистичну значущість кореляції.

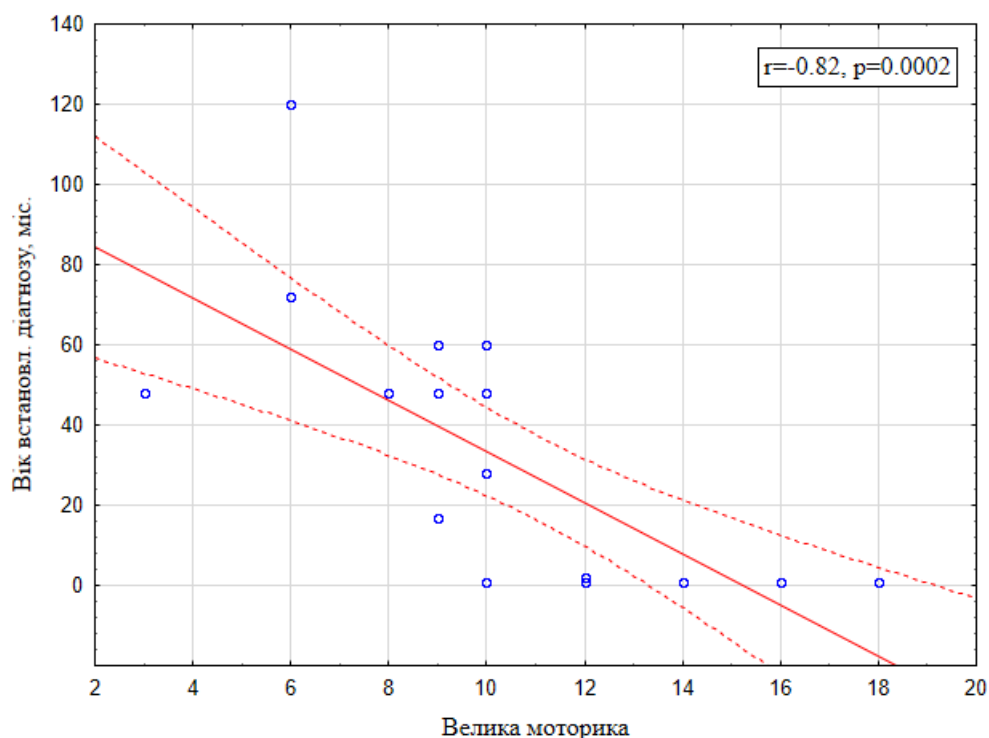


Рисунок 6.4 – Кореляційний зв'язок між віком встановлення діагнозу та психологічною характеристикою «Велика моторика» у дітей з хромосомною патологією

Пізнє встановлення діагнозу у дітей з хромосомними патологіями може негативно впливати на розвиток моторики. Це може бути пов'язано з відсутністю раннього втручання (фізична реабілітація, ЛФК, нейропсихологічна корекція). Даний зв'язок підкреслює важливість ранньої діагностики та своєчасного медико-педагогічного супроводу.

Не було виявлено достовірних зв'язків між хромосомними патологіями та наступними психологічними характеристиками: рівновага, реакція на слух, мануальні здібності, експресія, поведінка, стосунки з лікарем, наслідування ($p > 0,05$). Результати, подані в таблиці 6.9 демонструють кореляційний зв'язок між хромосомними патологіями та певними психологічними характеристиками у дітей, серед яких: велика моторика, латералізація, зорові та слухові реакції, пізнавальні здібності, мовлення, концентрація уваги та поведінка на візуальні стимули.

Таблиця 6.9

Кореляційний зв'язок між вродженими патологіями та психологічними характеристиками у дітей із хромосомною патологією

Патологія	Велика моторика	Латералізація	Зорова реакція	Чуттєва реакція	Пізнавальні здібності	Мова	Концентрація уваги	Поведінка на візиті
Трисомія 21	0,83*	0,44*	0,58*	0,04	0,08	0,27	0,42	0,50*
Синдром Тернера	-0,65*	-0,42	-0,52*	-0,01	-0,46*	-0,28	-0,53*	-0,44*
Синдром Клайнфельтера	-0,25	-0,42	-0,37	-0,43*	0,03	-0,43*	-0,26	-0,54*
Хромосомна патологія del 6 "(q15q21)"	-0,19	0,17	-0,02	0,25	0,30	0,32	0,26	0,30
Хромосомна патологія del 6 "(q25.3)"	-0,04	0,32	0,30	0,39	0,38	0,32	0,26	0,30

Примітка. * - доведений кореляційний зв'язок ($p < 0,05$)

Трисомія 21 (синдром Дауна) має достовірну позитивну кореляцію з великою моторикою ($r=0,83$) та менш виражену з латералізацією ($r=0,44$), зоровими реакціями ($r=0,58$), з поведінкою на візиті ($r=0,50$) та концентрацією уваги ($r=0,42$). Наявний незначний прямий зв'язок із мовленням ($r=0,27$) та пізнавальними здібностями ($r=0,08$), $p > 0,05$.

Синдром Тернера (45, XO) зворотно корелює з великою моторикою ($r=-0,65$), – із зоровими реакціями ($r=-0,52$), пізнавальними здібностями ($r=-0,46$) з поведінкою на візиті ($r=-0,44$) та концентрацією уваги ($r=-0,53$). Присутній несуттєвий зв'язок із мовленням ($r=-0,28$) та латералізацією ($r=-0,42$), $p > 0,05$.

Наявність синдрому Клайнфельтера (XXY) зворотно взаємопов'язана з чуттєвою реакцією ($r=-0,43$), мовою ($r=-0,43$) та поведінкою на візиті ($r=-0,54$), $p < 0,05$. З іншими психологічними характеристиками кореляційні зв'язки були несуттєві ($p > 0,05$).

Не було встановлено достовірних кореляційних зв'язків між хромосомною патологією 46 XX del(6q15q21) та психологічними характеристиками дітей ($p>0,05$), проте все ж слід відмітити незначний зворотній зв'язок із великою моторикою ($r=-0,19$); прямий – із мовою ($r=0,32$), пізнавальними здібностями ($r=0,30$), концентрацією уваги ($r=0,26$) та поведінкою на візуальні стимули ($r=0,30$).

Хромосомна патологія 46 XX del(6q25.3) незначно ($p>0,05$) прямо корелювала з латералізацією ($r=0,32$), зоровими реакціями ($r=0,30$), пізнавальними здібностями ($r=0,38$) та мовленням ($r=0,32$).

Результати, подані в таблиці 6.9, вказують на те, що різні хромосомні аномалії мають специфічний вплив на нейромоторний та когнітивний розвиток дитини. Трисомія 21 пов'язана з порушенням великої моторики, однак відносно кращими зоровими реакціями. Синдром Тернера має виражені труднощі з когнітивною сферою, тоді як синдром Клайнфельтера характеризується менш вираженими, але подібними особливостями. Делеції 6q демонструють гетерогенний вплив на розвиток. У дітей з цією хромосомною патологією мають труднощі з розпізнаванням соціальних меж, зокрема з ідентифікацією незнайомих. Також поширеними є проблеми з увагою, підвищена емпатія, тривожні розлади та специфічні фобії.

В представлених даних таблиці 6.10 встановлено кореляційний зв'язок між психологічними характеристиками та результатами ЕХО-КГ у дітей з хромосомною патологією. Кореляційний аналіз дозволяє виявити взаємозв'язки між двома змінними, що можуть допомогти в розумінні впливу кардіологічного стану на психологічний розвиток дітей.

Таблиця 6.10

**Кореляційний зв'язок між психологічними характеристиками та даними
ЕХО-КГ у дітей із хромосомною патологією**

Психологічні характеристики	варіант норми ехо-кг	ехо-кг малі аномалії	ехо-кг великі аномалії
Велика моторика	0,34	0,18	-0,65*
Латералізація	-0,30	0,48*	-0,17
Зорова реакція	0,19	0,39	-0,70*
Пізнавальні здібності	0,61*	-0,12	-0,64*
Мова	-0,20	0,52*	-0,34
Експресія	-0,36	0,64*	-0,27
Поведінка	-0,43	0,59*	-0,13

Примітки: * - доведений кореляційний зв'язок ($p < 0,05$)

Для інших психологічних характеристик не було встановлено достовірних кореляційних зв'язків ($p > 0,05$).

Спостерігається зворотній зв'язок між великою моторикою та результатами ЕХО-КГ для групи великі аномалії серця ($r = -0,65$, $p < 0,05$). Це свідчить про те, що в дітей з великими аномаліями серця можуть спостерігатися гірші показники великої моторики.

2. Латералізація: для групи “ехо-кг малі аномалії” виявлено позитивний зв'язок ($r = 0,48$, $p < 0,05$), що свідчить про кращу латералізацію у дітей з помірними порушеннями серцевої діяльності.

3. Зорова реакція: у групі “ехо-кг великі аномалії” спостерігається значущий зворотній зв'язок ($r = -0,70$, $p < 0,05$), що може вказувати на проблеми з зорова реакцією у дітей з кардіологічними проблемами.

4. Пізнавальні здібності: у групі “ехо-кг варіант норми” спостерігається позитивний зв'язок ($r = 0,61$, $p < 0,05$), що вказує на кращі пізнавальні здібності у дітей з нормальними показниками ЕХО-КГ.

5. Мова: для групи “ехо-кг малі аномалії” виявлено позитивний зв'язок ($r = 0,52$, $p < 0,05$), що може свідчити про покращення мовних навичок у дітей з помірними порушеннями серцевої діяльності.

6. Експресія: у групі “ехо-кг малі аномалії” також спостерігається позитивний зв’язок ($r=0,64$, $p<0,05$), що вказує на більш виразну емоційну експресію у дітей з помірними кардіологічними проблемами.

7. Поведінка: для групи “ехо-кг малі аномалії” спостерігається позитивний зв’язок ($r=0,59$, $p<0,05$), що може свідчити про більш стабільну поведінку у дітей з помірними порушеннями серцевої діяльності.

Загалом, ці результати вказують на те, що кардіологічні порушення, виявлені за допомогою ЕХО-КГ, можуть мати значний вплив на деякі аспекти психологічного розвитку дітей з хромосомною патологією. Водночас важливо зазначити, що не для всіх психологічних характеристик було знайдено кореляції, що вказує на складність та багатофакторність впливу кардіологічного стану на психологічне здоров’я.

Таблиця 6.11

Кореляційний зв’язок між вродженими патологіями та офтальмологічними захворюваннями у дітей із хромосомною патологією

Патологія	Патологія рефракції	порушення окорухового апарату	дизморфічні ознаки
Трисомія 21	0,55*	0,46*	-0,91*
Синдром Тернера	-0,44*	-0,27	0,65*
Синдром Клайнфельтера	-0,32	-0,20	0,47*
Хромосомна патологія 46XX del 6 "(q15q21)"	-0,18	-0,11	0,26
Хромосомна патологія 46XX del 6 "(q25.3)"	0,29	-0,11	-0,19

Примітка. * - доведений кореляційний зв’язок ($p<0,05$)

На основі таблиці 6.11, що подає кореляційний зв’язок між хромосомними патологіями та офтальмологічними захворюваннями у дітей, встановлено такі закономірності. Трисомія 21 (синдром Дауна) має прямий кореляційний зв’язок з патологією рефракції ($r = 0,55$, $p<0,05$) та порушенням окорухового апарату (r

= 0,46, $p < 0,05$), зворотній зв'язок – з наявністю дизморфічних ознак ($r = -0,91$, $p < 0,05$).

Синдром Тернера доведено прямо пов'язаний з дисморфічними ознаками ($r = 0,65$, $p < 0,05$), зворотно – з рефракційною патологією ($r = -0,44$, $p < 0,05$).

Синдром Клайнфельтера має достовірний прямий кореляційний зв'язок лише з дисморфічними ознаками ($r = 0,47$, $p < 0,05$). З іншою патологією зв'язок несуттєвий зворотній ($p > 0,05$): з рефракційною патологією ($r = -0,32$) та порушенням окорухового апарату ($r = -0,20$).

Хромосомна патологія 46XX del 6q15q21 не має доведених кореляційних зв'язків з офтальмологічними захворюваннями ($p > 0,05$), проте слід відмітити наявність слабкої оберненої кореляції з рефракцією ($r = -0,18$) і з окоруховим апаратом ($r = -0,11$), прямої – з дисморфічними ознаками ($r = 0,26$).

Хромосомна патологія 46XX del 6q25.3 несуттєво ($p > 0,05$) прямо корелює з рефракційною патологією ($r = 0,29$), зворотно – з окоруховими порушеннями ($r = -0,11$) та з дисморфічними ознаками ($r = -0,19$).

Отже, у дітей із хромосомними аномаліями встановлено достовірні кореляційні зв'язки між типом генетичної патології та офтальмологічними змінами: при трисомії 21 виявлено прямий зв'язок із порушеннями рефракції ($r = 0,55$, $p < 0,05$) та окорухового апарату ($r = 0,46$, $p < 0,05$), і водночас зворотній – із дисморфічними ознаками ($r = -0,91$, $p < 0,05$). Синдром Тернера зворотно асоціюється з рефракцією ($r = -0,44$, $p < 0,05$) та прямо — з дисморфізмом ($r = 0,65$, $p < 0,05$). Для синдрому Клайнфельтера простежується прямий взаємозв'язок з дисморфічними ознаками ($r = 0,47$, $p < 0,05$). Таким чином, результати свідчать про синдром-специфічні офтальмологічні прояви, що можуть бути корисними для ранньої клінічної оцінки та диференційної діагностики.

У таблиці 6.12 наведено кореляційний зв'язок між вродженими патологіями та ендокринологічними захворюваннями у дітей із хромосомною патологією.

Таблиця 6.12

**Кореляційний зв'язок між вродженими патологіями та
ендокринологічними захворюваннями у дітей із хромосомною патологією**

Патологія	Варіант норми	Ожиріння	ураження щитоподібної залози	порушення органів статевої сфери
Трисомія 21	0,31	0,53*	-0,54*	-0,27
Синдром Тернера	-0,31	-0,31	0,79*	-0,27
Синдром Клайнфельтера	-0,23	-0,23	-0,29	0,84*
Хромосомна патологія 46XX del 6 "(q15q21)"	-0,13	-0,13	0,32	-0,11
Хромосомна патологія 46XX del 6 "(q25.3)"	0,40	-0,13	-0,16	-0,11

Примітка. * - доведений кореляційний зв'язок ($p < 0,05$)

Трисомія 21 достовірно є пов'язана з ожирінням – прямий середньої сили кореляційний зв'язок ($r = 0,53$, $p < 0,05$) та з ураженням щитоподібної залози – зворотній середньої сили кореляційний зв'язок ($r = -0,54$, $p < 0,05$).

Синдром Тернера доведено асоціюється лише з ураженням щитоподібної залози ($r = 0,79$, $p < 0,05$).

Синдром Клайнфельтера має достовірний прямий сильний кореляційний зв'язок із порушенням статевої сфери ($r = 0,84$, $p < 0,05$).

Обидві хромосомні патології del 6 "(q15q21)" та del 6 "(q25.3)" не мали встановлених значущих кореляційних взаємозв'язків з ендокринологічними захворюваннями у дітей, проте слід відмітити прямі середньої сили зв'язки між хромосомною патологією del 6 (q15q21) та ураженням щитоподібної залози ($r = 0,32$, $p > 0,05$), а також між хромосомною патологією del 6 "(q25.3)" та варіантом норми ($r = 0,40$, $p > 0,05$).

Отже, хромосомні аномалії асоціюються з різновекторними ендокринними порушеннями, а саме при трисомії 21 домінують ожиріння та знижена функція щитоподібної залози, для синдрому Тернера характерна гіпофункція щитоподібної залози, тоді як синдром Клайнфельтера демонструє тісний зв'язок із патологією статевої сфери ($r = 0,84^*$). Делеції 6-ї хромосоми мають переважно

слабкі несуттєві зворотні зв'язки з усіма показниками, що свідчить про нижчу ендокринну залученість або її варіативність.

Висновки до розділу 6

1. Моногенні захворювання мають комплексний мультисистемний вплив на сенсорно-когнітивний розвиток, з вираженими кореляціями між неврологічними, офтальмологічними й поведінковими показниками. Сильні зворотні кореляційні зв'язки виявлено для нейрофіброматозу I типу зі слухом ($r = -0,79$, $p < 0,05$) та когніцією ($r = -0,78$, $p < 0,05$), тоді як для фенілкетонурії, за умов ранньої терапії, фіксуються позитивні зв'язки з когнітивними ($r = 0,57$, $p < 0,05$) і сенсорними ($r = 0,44$, $p < 0,05$) функціями. Помірні позитивні кореляції великої моторики ($r = 0,40$; $p < 0,05$) та реакції на слух ($r = 0,18$; $p > 0,05$) із туберозним склерозом свідчать про певне збереження базових моторно-сенсорних функцій. Патології рефракції мають достовірно зворотну кореляцію із зоровою реакцією ($r = -0,38$; $p < 0,05$), чуттєвою реакцією ($r = -0,39$; $p < 0,05$), мануальними здібностями ($r = -0,46$; $p < 0,05$), поведінкою ($r = -0,42$; $p < 0,05$), та стосунками з лікарем ($r = -0,56$; $p < 0,05$). Це вказує на те, що рефракційні порушення суттєво гальмують розвиток зорово-моторних функцій та соціальної взаємодії.

2. У групі дітей з мікрделеційною патологією для синдрому Прадера-Вілії характерна достовірна позитивна кореляція з великою моторикою ($r = 0,69$; $p < 0,05$) і зворотна з рівновагою ($r = -0,61$; $p < 0,05$) та мануальними здібностями ($r = -0,67$; $p < 0,05$), що може свідчити про специфічні особливості нейророзвитку. Синдром Ангельмана достовірно зворотно корелював з великою моторикою ($r = -0,54$; $p < 0,05$) та рівновагою ($r = -0,58$; $p < 0,05$), що відображає серйозні порушення розвитку рухових навичок, пов'язані з дефіцитом нейронних механізмів, зокрема в ділянці мозочку та кори головного мозку. У групі дітей з мікрделеційною патологією наявність синдрому Вільямса зворотно корелювала з пізнавальними здібностями ($r = -0,55$; $p < 0,05$), що може свідчати про значні когнітивні порушення, які відображають типові труднощі в області абстрактного мислення, планування та вирішення задач. Мікрделеційні синдроми

характеризуються ранньою діагностикою завдяки вираженим поведінковим і сенсорно-моторним особливостям, які мають значущі зв'язки з аномаліями ока та нейропсихічними функціями. Аномалії переднього сегмента ока корелюють зі зниженням моторики ($r = -0,67, p < 0,05$) та мовлення ($r = -0,45, p < 0,05$), а порушення рефракції — з покращенням поведінкової адаптації ($r = 0,69, p < 0,05$). Дизморфізм асоціюється з гіперсенсорністю, що свідчить про порушення сенсорної інтеграції в умовах генетичної нестабільності. Дослідження кореляційних зв'язків між психологічними характеристиками та неврологічними параметрами у дітей із мікрodelеційною патологією свідчить про значний вплив мозочкових порушень на широкий спектр когнітивних, моторних та емоційно-поведінкових функцій.

3. Хромосомна патологія у дітей зумовлює синдром-специфічні порушення нейропсихічного та соматичного розвитку, що проявляються у кореляціях з моторними, когнітивними та ендокринними показниками. Трисомія 21 асоціюється з посиленням моторики ($r = 0,83, p < 0,05$) та візуальної реакції ($r = 0,58, p < 0,05$), синдром Тернера — з порушенням уваги ($r = -0,53, p < 0,05$) і когніції ($r = -0,44, p < 0,05$), а синдром Клайнфельтера — із гіпогонадизмом ($r = 0,84, p < 0,05$). Спостерігається зворотній зв'язок між великою моторикою та результатами ЕХО-КГ для групи великі аномалії серця ($r = -0,65, p < 0,05$). Це свідчить про те, що в дітей з великими аномаліями серця можуть спостерігатися гірші показники великої моторики. У дітей із хромосомними аномаліями встановлено достовірні кореляційні зв'язки між типом генетичної патології та офтальмологічними змінами. Хромосомні аномалії також асоціюються з різновекторними ендокринними порушеннями, а саме при трисомії 21 домінують ожиріння та знижена функція щитоподібної залози, для синдрому Тернера характерна гіпофункція щитоподібної залози, тоді як синдром Клайнфельтера демонструє тісний зв'язок із патологією статевої сфери ($r = 0,84, p < 0,05$).

РОЗДІЛ 7 РЕГРЕСІЙНА МОДЕЛЬ ЙМОВІРНОСТІ ВИНИКНЕННЯ НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ДІТЕЙ ДОСЛІДЖЕННЯ У ДІТЕЙ З РІЗНОМАНІТНОЮ СПАДКОВОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

У ході виконання роботи нами за методом логістичної регресії з прогресивною селекцією було виокремлено 9 чинників (таблиця 7.1), які при поєднаній дії мають вплив на порушення пізнавальних здібностей у дітей з моногенною патологією. Порушення пізнавальних здібностей вважалося у випадках, коли бал згідно опитувальників становив 6 та більше.

Таблиця 7.1

Результати коефіцієнтів регресії щодо порушення пізнавальних здібностей у дітей з моногенною патологією

№ з/п	Фактори	Умовні Позначення	Коефіцієнти регресії (β_i)
1	Збільшення розмірів печінки на УЗД	X1	6,88
2	Малі аномалії на ЕХО-КГ	X2	91,28
3	Зміни на ЕЕГ у вигляді інтранальних хвиль	X3	28,25
4	Аномалії розвитку кісток та суглобів при огляді ортопеда	X4	68,17
5	Аномалії переднього сегменту ока	X5	66,25
6	Патологія сітківки та зорового нерва	X6	248,89
7	Порушення росту	X7	4,05
8	АСТ	X8	1,89
9	Креатинін	X9	0,02
10	Константа β_0		-317,03

Два чинники (АСТ та креатинін) вимірювались у вигляді їхніх абсолютних значень, натомість інші сім чинників мали бінарну шкалу кодування: «0» – відсутній; «1» – наявний. Отримане рівняння є достовірним, ксі-квадрат (Chi-square) моделі становить 35,17; $p < 0,01$. Водночас перевірка результатів

прогнозування згідно отриманих коефіцієнтів у наявній базі даних дозволяє констатувати, що точність опрацьованої нами моделі становить 82,14%; чутливість 66,67, а специфічність 89,42%.

Підставивши у формулу результати, отримані за методом логістичної регресії, можемо отримувати значення R для визначення вірогідності розвитку порушення пізнавальних здібностей у дітей з моногенною патологією:

$$R = 6,88 * X_1 + 91,28 * X_2 + 28,25 * X_3 + 68,17 * X_4 + 66,25 * X_5 + \\ + 248,89 * X_6 + 4,05 * X_7 + 1,89 * X_8 + 0,02 * X_9 - 317,03 \quad (5.1)$$

Для кращого розуміння функціонування запропонованої моделі можемо навести клінічний приклад (№ 2 з бази даних). Дівчинка з моногенною патологією має наступні показники: наявне збільшення розмірів печінки на УЗД (код «1»); малі аномалії на ЕХО-КГ відсутні (код «0»); наявні зміни на ЕЕГ у вигляді інтранальних хвиль (код «1»); відсутні аномалії розвитку кісток та суглобів при огляді ортопеда (код «0»); відсутні аномалії переднього сегменту ока (код «0»); наявна патологія сітківки та зорового нерва (код «1»); відсутні порушення росту (код «0»); рівень АСТ становив 40 Од/л, а креатиніну – 30 мкмоль/л.

Підставивши дані у рівняння (5.1 та 2.1) отримуємо:

$$R = 6,88 * 1 + 91,28 * 0 + 28,25 * 1 + 68,17 * 0 + 66,25 * 0 + \\ + 248,89 * 1 + 4,05 * 0 + 1,89 * 40 + 0,02 * 30 - 317,03 = 43,19$$

$$m = \frac{1}{1 + e^{-43,19}} * 100\% = 100\%$$

Тобто згідно даних обчислень у такої дівчинки з моногенною патологією існує високий ризик порушення пізнавальних здібностей. При порівнянні із базою даних – дана дівчинка мала 8 балів щодо пізнавальних здібностей, тобто наш прогноз справдився.

У ході виконання роботи нами за методом логістичної регресії з прогресивною селекцією було виокремлено 6 чинників (таблиця 7.2), які при поєднаній дії мають вплив на порушення мови у дітей з хромосомною патологією.

Таблиця 7.2

Результати коефіцієнтів регресії щодо порушення мови у дітей з хромосомною патологією

№ з/п	Фактори	Умовні позначення	Коефіцієнти регресії (β_i)
1	Зміни в щитовидній залозі на УЗД	X1	1,08
2	Великі аномалії на ЕХО-КГ	X2	0,58
3	Моторні порушення на ЕЕГ	X3	0,05
4	Дизморфічні ознаки при огляді офтальмолога	X4	0,26
5	Ураження щитоподібної залози при огляді ендокринолога	X5	0,48
6	Порушення органів статеві сфери при огляді ендокринолога	X6	0,15
7	Константа β_0		-0,54

Усі шість чинників мають бінарну шкалу кодування: «0» – відсутній; «1» – наявний. Отримане рівняння є достовірним, ксі-квадрат (Chi-square) моделі становить 13,24; $p = 0,04$. R-квадрат Наделькеркеса (R Square Nadelkerkes) складає 0,628, тобто 62,8% дисперсії щодо розвитку порушення мови у дітей з хромосомною патологією можна пояснити за допомогою включених у регресійну модель чинників.

Водночас перевірка результатів прогнозування згідно отриманих коефіцієнтів у наявній базі даних дозволяє констатувати, що точність опрацьованої нами моделі становить 57,14%; чутливість 58,33, а специфічність 55,56% .

Таблиця 7.3

**Результати коефіцієнтів регресії щодо порушення
концентрації уваги у дітей з мікроделеційною патологією**

№ з/п	Фактори	Умовні позначення	Коефіцієнти регресії (β_i)
1	Зміни в щитовидній залозі при УЗД	X1	2,94
2	Малі аномалії на ЕХО-КГ	X2	16,23
3	Моторні порушення на ЕЕГ	X3	21,92
4	Порушення окорухового апарату	X4	18,09
5	Дизморфічні ознаки при огляді офтальмолога	X5	9,43
6	Ожиріння	X6	12,48
7	Ураження щитоподібної залози при огляді ендокринолога	X7	6,69
8	ТТГ	X8	1,84
9	Константа β_0		-16,31

У даній моделі один чинник (ТТГ) вимірювався у вигляді абсолютних значень, натомість інші сім чинників мали бінарну шкалу кодування: «0» – відсутній; «1» – наявний. Отримане рівняння є достовірним, ксі-квадрат (Chi-square) моделі становить 20,45; $p < 0,01$. Водночас перевірка результатів прогнозування згідно отриманих коефіцієнтів у наявній базі даних дозволяє констатувати, що точність опрацьованої нами моделі становить 85,71%.

Підставивши у формулу результати, отримані за методом логістичної регресії, можемо отримувати значення R для визначення вірогідності розвитку порушення концентрації уваги у дітей з мікроделеційною патологією:

$$R = 2,94 \cdot X1 + 16,23 \cdot X2 + 21,92 \cdot X3 + 18,09 \cdot X4 + 9,43 \cdot X5 + 12,48 \cdot X6 + 6,69 \cdot X7 + 1,84 \cdot X8 - 16,31 \quad (5.2)$$

Для кращого розуміння функціонування запропонованої моделі можемо навести клінічний приклад (№ 3 з бази даних). Хлопчик з діагнозом Прадера - Вілі мав наступні аналізовані показники: наявні зміни в щитовидній залозі при УЗД (код «1»); відсутні малі аномалії на ЕХО-КГ (код «0»); наявні моторні порушення на ЕЕГ (код «1»); наявні порушення окорухового апарату (код «1»); відсутні дизморфічні ознаки при огляді офтальмолога (код «0»); наявне ожиріння (код «1»); наявне ураження щитоподібної залози при огляді ендокринолога (код «1»); ТТГ становило 13 мкМО/мл.

Підставивши дані у рівняння (5.1 та 2.1) отримуємо:

$$R = 2,94*1 + 16,23*0 + 21,92*1 + 18,09*1 + 9,43*0 + 12,48*1 + 6,69*1 + 1,84*13 - 16,31 = 69,7$$

$$m = \frac{1}{1 + e^{-69,7}} * 100\% = 100\%$$

Тобто згідно даних обчислень у такого хлопчика з мікрodelеційною патологією існує високий ризик порушення концентрації уваги. При порівнянні із базою даних – даний хлопчик мав 2 бали щодо концентрації уваги, тобто наш прогноз справдився.

Висновок до розділу 7

1. Розроблено три регресійні моделі для прогнозування порушення пізнавальних здібностей у дітей з моногенною патологією, порушення мовленнєвого розвитку у дітей з хромосомною патологією, та порушення концентрації уваги у дітей з мікрodelеційною патологією. Дані моделі включають відповідно дев'ять, шість та вісім чинників, які при поєднаній дії впливають на появу зазначених порушень розвитку.

2. Використання опрацьованих регресійних моделей дозволить здійснювати для кожної конкретної дитини зі спадковою патологією персоналізоване прогнозування щодо наявності чи відсутності порушень розвитку.

РОЗДІЛ 8 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

В основі наукового дослідження покладена концепція, яка базується на необхідності удосконалення діагностичних алгоритмів та терапевтичних стратегій для пацієнтів із нейророзвитковими розладами, пов'язаними з генетичними синдромами. Незважаючи на значну поширеність цих станів, універсальні підходи до їх виявлення та супроводу поки що відсутні через високу генетичну гетерогенність та широкий спектр клінічних проявів.

Розлади нейророзвитку включають аутизм, затримку психомовного розвитку, гіперактивність, когнітивні порушення та тривожні стани, які зустрічаються у 1–3% загальної популяції. Враховуючи значний вплив генетичних факторів на їх етіологію, сучасна діагностика цих станів вимагає комплексного підходу, що включає молекулярно-генетичні дослідження, неврологічну, психіатричну та педагогічну оцінку.

Згідно з сучасними рекомендаціями, всім дітям із загальною затримкою розвитку, інтелектуальною недостатністю або розладом аутистичного спектра (РАС) слід пропонувати генетичне обстеження, яке включає хромосомний мікрочип (СМА), секвенування екзому (WES) або аналіз конкретного гена, який ймовірно відповідає за фенотипічні ознаки [15, 68, 119, 120, 123, 136, 161]. Встановлення генетичного діагнозу дозволяє не лише уточнити прогноз і можливі ускладнення, а й оптимізувати ведення пацієнта, визначити ризик рецидиву для родини та забезпечити доступ до спеціалізованих ресурсів. Однак, попри наявність доказової бази та рекомендацій, генетичне тестування все ще недостатньо застосовується у клінічній практиці. Дослідники наголошують на необхідності розробки ефективних стратегій інтеграції генетичних обстежень у систему педіатричної допомоги, а також на перспективності нових технологій для покращення діагностичних можливостей [140].

Молекулярно-генетичні методи були впроваджені на Кубі з 2009 року, і вони стали безцінним інструментом для етіологічної діагностики

нейророзвиткових порушень. Дослідження було спрямоване на встановлення генетичної етіології вроджених неврологічних розладів шляхом поєднання клінічного та молекулярного алгоритму тестування. Серед 111 обстежених дітей у 71 випадку виявлено субмікроскопічні хромосомні аберації, характерні для синдромів мікрделеції/мікродуплікації, зокрема ДіДжорджа, Прадера-Віллі, Ангельмана, Вільямса-Бьорена, Сміта-Магеніса, Міллера-Дікера та *cri du chat*. Крім того, у трирічної дитини ідентифіковано трисомію *de novo* 17p12p11.2, зумовлену незбалансованою вставкою в 5p13.1. Отримані результати підтверджують ефективність комплексного підходу до діагностики генетично обумовлених неврологічних порушень, зокрема застосування флуоресцентної гібридизації *in situ* для виявлення субмікроскопічних аномалій [127].

Оскільки когнітивний профіль при синдромі Дауна (трисомія 21) варіюється від помірної до тяжкої інтелектуальної недостатності, то в цьому дослідженні у дітей із хромосомною патологією частіше спостерігалися порушення моторики ($p < 0,001$), слуху ($p < 0,001$), зорової реакції ($p < 0,001$), рівноваги ($p = 0,022$), сенсорної реакції ($p < 0,001$), мовлення ($p < 0,001$), пізнавальних здібностей ($p < 0,001$), а також вища експресія емоцій ($p = 0,008$), при відсутності значущих відмінностей у латералізації. У дослідженні вчених з різних країн робиться акцент на збереженні зорово-просторової пам'яті та асоціативного навчання, але спостерігаються виражені дефіцити вербальної пам'яті, мовлення та виконавчих функцій. У таких дітей затримки мовлення проявляються ще в ранньому дитинстві, а з віком нарастають труднощі з плануванням часу, соціальною адаптацією та контролем поведінки. Раннє виявлення, персоналізовані втручання та інклюзивне середовище є ключовими для покращення якості життя осіб із синдромом Дауна [56, 95, 127].

Вченим з Колорадо (США) при обстеженні 148 хлопчиків віком до 3 років з синдромом Клайнфельтера 47,XXY вдалося ідентифікувати три біомаркери ризику цього синдрому - труднощі з годуванням, позиційну кривошию та потребу в ортезах [164]. Було встановлено, що при ефективності раннього гормонального лікування таких пацієнтів спостерігався позитивний вплив на

когнітивні, мовні та моторні функції у перші три роки життя. Одночасно було визначено зміни в об'ємі та функціональній активності мозкових ділянок, що відповідають за мовлення, соціальну взаємодію та моторні функції. Отже, рання діагностика та терапевтичні втручання мають потенціал покращення когнітивного й психосоціального розвитку осіб із 47,XXY [55, 74, 81, 145, 164].

При синдромі Тернера (45,X) у віці 1-2 роки мовні навички спостерігаються в межах норми, але сприйнятливості мовлення відстає від експресивного. В той же час у дівчаток з тим діагнозом спостерігаються такі порушення психічного здоров'я: 83% мають труднощі соціального спілкування, 23% відповідають критеріям РАС, 34% – інші нейророзвиткові розлади (СДУГ, емоційні порушення). В поодиноких випадках діагностують епілепсію та когнітивні порушення, рефрактерні напади та затримку розвитку. Синдром Тернера асоційований із ризиком мовленнєвих, соціальних і психічних порушень, потребує ранньої діагностики та підтримки [39, 81, 173, 179].

Для хромосомної патології, яка пов'язана з трисомією, зокрема синдром Дауна, порушення нейророзвитку є одним з провідних симптомів, які потребують корекції у ранньому віці. При синдромах, пов'язаних із порушенням кількості статевих хромосом нейророзвиткові порушення не є такими значущими як при трисомії. Так, при синдромі Тернера та синдромі Клайнфельтера, характерне порушення статевого дозрівання [55, 81, 111, 129, 135, 154, 156]. Знижений тестостерон, що впливає на соціальну взаємодію, підвищену тривожність, труднощі з контролем емоцій та адаптацією є характерними ознаками синдрому Клайнфельтера (47,XXY, варіанти XXYY, XXXY). Підвищений ризик тривожних розладів, соціальної незграбності, через дисфункцію органів малого тазу та вплив дефіциту естрогенів на емоційну регуляцію притаманний синдрому Тернера. Емоційною нестабільністю, імпульсивністю, тривожністю, що пов'язано з особливостями розвитку центральної нервової системи може супроводжуватися синдром 47,XXX. Гормональний дисбаланс, відмінності у формуванні мозкових структур та генетичні фактори визначають емоційну та поведінкову специфіку цих

синдромів. Корекція передбачає психологічну підтримку, гормональну терапію (за потреби) та розвиток соціальних навичок [37, 39, 47, 111, 135, 164]. Отже, хромосомна патологія спричиняє суттєві порушення нейророзвитку через зміни в кількості хромосом, що призводить до загальної затримки розвитку, порушень фізичних та когнітивних функцій.

Серед мікрodelеційних синдромів порушення нейророзвитку найчастіше діагностують при синдромах Вільямса, Ді-Джорджі, Ангельмана, Прадера-Віллі, Сміта-Магеніса, Сотоса [38, 116, 138, 159, 165, 171]. Діти з мікрodelеційними синдромами у цьому дослідженні мали значно вищі труднощі із зоровою реакцією ($p < 0,001$), великою моторикою ($p < 0,001$), реакцією на слух ($p = 0,009$), рівновагою ($p = 0,010$), чуттєвою реакцією ($p < 0,001$), мовленнєвим розвитком ($p < 0,0001$), латералізацією ($p = 0,020$), концентрацією уваги ($p < 0,001$), експресією ($p = 0,025$), поведінкою ($p = 0,022$) та пізнавальними здібностями ($p < 0,001$). Відмінності в мануальних здібностях, наслідуванні і стосунках з лікарем не є статистично значущими ($p > 0,05$). Мікрodelеційні синдроми проявляються помірною або тяжкою затримкою нейророзвитку, впливають на мозкові структури та функції, що призводять до певних психоневрологічних порушень [93, 104, 140]. Отже, мікрodelеційна патологія має більш специфічний вплив на нейророзвиток, оскільки вони охоплюють тільки певні гени, що викликає цільові порушення в когнітивній сфері, поведінці та емоціях.

Серед багатьох клінічних проявів у дітей з мікрodelеційними синдромами відзначають інтелектуальну недостатність, риси, пов'язані з аутистичним спектром, дефіцит уваги з гіперактивністю, самоушкоджувальну та агресивну поведінку, порушення сну та епілептичні напади. Ці висновки підкреслюють необхідність розробки оптимальних стратегій ведення пацієнтів із таким синдромом та спрямування майбутніх досліджень на вивчення пізніх психіатричних та неврологічних розладів, пов'язаних із цим синдромом [97, 113, 120]. Мікрodelеційні синдроми пов'язані з втратою певних генів або регіонів, що призводить до певних когнітивних і поведінкових фенотипів. Вони часто асоціюються з розладами спектра аутизму, поведінковими порушеннями чи

епілепсією, порушенням координації, соціальні труднощі.

Моногенна патологія спричиняється в одному конкретному гені, що призводить до різноманітних порушень нейророзвитку і може супроводжуватися когнітивними порушеннями (затримка розвитку, інтелектуальна недостатність, порушення пам'яті та мовлення та уваги). Страждають моторні функції (дискінезії, гіпотонія, порушення координації), виникають епілепсія, психіатричні проблеми, такі як тривожність або розлади поведінки [100].

Серед моногенної патології порушення нейророзвитку найчастіше діагностують при туберозному склерозі, нейрофіброматозі, синдромах Нунан, Жубера, Ретта тощо [63, 76, 84, 125]. Туберозний склероз і нейрофіброматоз типу 1 є генетичними розладами, які суттєво впливають на нервово-психічний розвиток. У пацієнтів з туберозним склерозом епілепсія є одним із основних проявів і спостерігається у 70–85% хворих, часто в ранньому віці. Крім того, у значної частини пацієнтів виявляються розлади спектру аутизму, синдром дефіциту уваги та інтелектуальна недостатність, а також підвищений ризик розвитку тривожних і депресивних розладів. Це захворювання потребує комплексного підходу до діагностики та лікування з урахуванням коморбідних психіатричних і неврологічних проявів [92, 112, 118, 128]. У нашому дослідженні діти із моногенною патологією мали специфічний профіль порушень, що проявляється достовірним зниженням ключових параметрів зорової ($p=0,001$) і чуттєвої реакцій ($p<0,001$), мовленнєвого розвитку ($p<0,001$), латералізації ($p=0,001$) та пізнавальних здібностей ($p<0,001$) порівняно з контрольною групою. У випадку з нейрофіброматозом, розлади розвитку нервової системи також включають порушення когнітивних функцій, таких як виконавча функція і зорово-просторова обробка, а також високий ризик розладів, зокрема СДУГ та аутизму. Пацієнти з цією патологією піддаються підвищеному ризику розвитку психіатричних захворювань, таких як тривога та депресія. Раннє виявлення і належне лікування цих порушень є важливим для покращення якості життя та зниження ризику негативних довгострокових наслідків. Важливим аспектом є генетичне дослідження, яке дозволяє краще зрозуміти етіологію цих розладів та

взаємозв'язок між генотипом і клінічними проявами. Аналіз великої когорти пацієнтів дозволяє виявити спільні генетичні фактори, що лежать в основі різних психопатологічних станів, таких як СДУГ і РАС, а також допомагає у визначенні шляхів для вдосконалення терапевтичних підходів. Враховуючи складність клінічних проявів, важливо проводити комплексні нейророзвивальні оцінки, які включають неврологічні, фізичні та генетичні тести. Ці дослідження допомагають скласти точний профіль розвитку пацієнта та розробити індивідуальний план лікування і терапії для досягнення оптимальних результатів [63, 112, 118, 126, 185]. Відносно пізня діагностика та відсутність доступного лікування синдрому Ретта призводить до швидкої інвалідизації таких пацієнтів, де на перше місце виходять нейророзвиткові порушення. Тому, інноваційні методи дослідження та інструменти допомагають заповнити прогалини в знаннях про синдром Ретта [125, 162].

Неврологічні аспекти, включаючи когнітивне та поведінкове функціонування, клінічних проявів осіб із синдромом Нунана надзвичайно різноманітні. Результати різних досліджень показали, що велика частина пацієнтів із страждала від порушень різних сфер нервової системи, а саме вродженні вади розвитку центральної нервової системи, цереброваскулярні аномалії, затримка розвитку, розлади мови, затримка ранніх рухових етапів, гіпотонія та гіпермобільність суглобів, рецидивуючі судоми, проблеми з очима, втрата слуху та нервово-м'язова (периферична нейропатія). Близько третини пацієнтів із синдромом Нунана мають легкі когнітивні порушення, деякі мають труднощі з навчанням і психологічні та поведінкові проблеми, такі як упертість, дратівливість і низька самооцінка [101,146,147]. Ця мінливість, ймовірно, пов'язана зі специфічною генетичною мутацією пацієнта. Певною мірою варіабельність когнітивного функціонування залежить від конкретного гена, у якому виявлено мутацію; крім того, фактори, пов'язані зі станом здоров'я та впливом навколишнього середовища, суттєво впливають на результати. Враховуючи широкий спектр можливих когнітивних і поведінкових ускладнень, пов'язаних із синдромом Нунана, рекомендується, щоб клінічна

нейропсихологічна оцінка когнітивної, адаптаційної та психологічної сфер функціонування була стандартом лікування для всіх осіб з цією патологією [130, 147].

Результати дослідження свідчать про мультисистемний характер порушень у дітей із різноманітною спадковою патологією (хромосомною, мікрodelеційною та моногенною). При хромосомних аномаліях виявлено вищу частоту порушень моторики, слуху, зорової та сенсорної реакцій, рівноваги, мовленнєвого розвитку, пізнавальних здібностей і уваги, а також посилену емоційну експресію за відсутності значущих відмінностей у латералізації та мануальних здібностях. Мікрodelеційні синдроми характеризуються значними труднощами у зоровій реакції, великій моториці, слуховій реакції, рівновазі, мовленні, латералізації, концентрації уваги, емоційній експресії, поведінці та когнітивних процесах. У групі дітей із моногенною патологією визначено специфічний профіль порушень, що охоплює достовірне зниження зорової та чуттєвої реакцій, мовленнєвого розвитку, латералізації та пізнавальних здібностей.

Згідно даних цього дослідження було встановлено, що генетичні синдроми мають не лише психологічні, а й мультисистемні прояви, що зумовлює необхідність міждисциплінарного підходу до діагностики та лікування. Офтальмологічні порушення при моногенній патології частіше асоціюється з аномаліями переднього сегмента ока (28,57 [13,67-46,38] %). Хромосомна патологія супроводжується дисморфічними ознаками очей (42,86 [22,97-64,03] %). Мікрodelеційна патологія має широкий спектр проявів, включаючи дисморфію та рефракційні порушення. Серед ортопедичних порушень у дітей з різноманітною спадковою патологією найчастіше зустрічалися аномалії розвитку кісток та суглобів, деформація хребта, кінцівок, проте не виявлено достовірної різниці між дітьми трьох груп.

Хромосомні аномалії частіше супроводжуються порушенням функції щитоподібної залози та ожирінням, тоді як при моногенних синдромах частіше спостерігаються порушення росту. Моногенні захворювання асоціюються з

аномаліями переднього сегмента ока та патологією сітківки, тоді як хромосомні порушення супроводжуються окоруховими порушеннями, а мікрделеційні синдроми – рефракційними вадами та дисморфією. Ортопедичні аномалії: всі спадкові патології пов'язані з кістково-суглобовими змінами, причому мікрделеційні синдроми мають широкий спектр ортопедичних порушень, а моногенні патології частіше супроводжуються системними аномаліями. Кардіологічні особливості: дрібні аномалії серця (аномалії клапанів, хорд) зустрічаються у 25,00–33,33% випадків, тоді як значні вади розвитку серця трапляються рідше (4,76–19,05%). Ниркові порушення: діти з мікрделеційними синдромами мають вищий рівень креатиніну, що свідчить про особливості їхнього метаболізму, тоді як у хромосомних патологій функція нирок є більш стабільною. Гормональні особливості: при хромосомних патологіях спостерігається тенденція до гіпотиреозу (підвищений рівень ТТГ), тоді як у моногенних синдромах вплив на гіпофізарно-тиреоїдну систему є мінімальними. Дані ультразвукового дослідження свідчать, що збільшення розмірів печінки більше діагностувалося серед дітей із моногенною патологією (60,71%), що в 1,82 рази перевищує частоту в групах із хромосомною патологією (33,33%, $p>0,05$) та в 2,12 рази – з мікрделеційними синдромами (28,57%, $p<0,05$).

Рання діагностика генетичних порушень відіграє вирішальну роль у прогнозуванні перебігу захворювань, розробці ефективних стратегій терапії та реабілітації. Генетичні дослідження дозволяють впроваджувати персоналізовані стратегії корекції, що сприяють покращенню когнітивних, мовленнєвих та соціальних навичок у дітей. Особливості кореляцій між генетичними патологіями та психоемоційними характеристиками вимагають персоналізованої терапії. Мікрделеційні синдроми часто супроводжуються розладами уваги та сенсорної інтеграції, що потребує спеціалізованих реабілітаційних програм. Діти із моногенними патологіями мають специфічні порушення моторного розвитку, що впливає на їх когнітивні та комунікативні здібності, тому раннє втручання є критично важливим. Використання сучасних молекулярно-генетичних методів у клінічній діагностиці відкриває нові

можливості для точнішого встановлення етіології нейророзвиткових порушень, індивідуалізації терапії.

Медико-генетичне консультування є ключовим механізмом діагностики та супроводу дітей з різноманітною спадковою патологією з нейророзвитковими порушеннями, де лікар генетик може допомогти пробандам та її родинам зрозуміти тип успадкування патології, її органи мішені та своєчасне комплексне обстеження та спостереження.

Результати дослідження підкреслюють значну генетичну гетерогенність нейророзвиткових розладів та необхідність персоналізованих підходів до їх діагностики та лікування. Використання сучасних молекулярно-генетичних технологій, міждисциплінарний підхід та раннє втручання сприяють покращенню когнітивних, мовленнєвих та соціальних показників у дітей, а також допомагають оптимізувати терапевтичні стратегії. Подальші дослідження у цій сфері повинні бути спрямовані на розробку нових клінічних настанов, вдосконалення діагностичних алгоритмів та впровадження молекулярно-генетичних досліджень у стандартну клінічну практику, що дозволить значно покращити якість життя пацієнтів із генетичними синдромами та нейророзвитковими порушеннями.

Розроблені моделі логістичної регресії демонструють високий прогностичний потенціал щодо ризику когнітивних порушень у дітей із різними генетичними синдромами, зокрема в аспектах пізнавальних здібностей та уваги. Установлені предиктори охоплюють широкий спектр клінічних проявів, що підкреслює необхідність ранньої, комплексної діагностики й мультидисциплінарного підходу до ведення таких пацієнтів. Для підвищення точності прогнозування доцільно розширити існуючі моделі за рахунок додаткових клінічних та молекулярно-генетичних маркерів, що сприятиме більш персоналізованому вибору терапевтичної тактики і реабілітаційних заходів.

У ході дослідження методом логістичної регресії з прогресивною селекцією було визначено ключові фактори, що впливають на когнітивні порушення у дітей з генетичними патологіями. Аналіз охоплював три моделі

прогнозування:

1. Порухення пізнавальних здібностей у дітей з моногенною патологією:

- Виокремлено 9 значущих чинників, серед яких найбільш вагомим виявилася патологія сітківки та зорового нерва ($b = 248,89$).

- Отримана модель показала достовірність ($\chi^2 = 35,17$; $p < 0,01$) та точність прогнозування 82,14%.

2. Порухення концентрації уваги у дітей з мікрodelеційною патологією:

- Виявлено 8 факторів, з яких найвищий коефіцієнт регресії мали моторні порушення на ЕЕГ ($b = 21,92$).

- Достовірність моделі ($\chi^2 = 20,45$; $p < 0,01$), точність прогнозування – 85,71%.

3. Порухення мовлення у дітей з хромосомною патологією:

- Визначено 6 факторів, серед яких найбільш значущими були зміни в щитоподібній залозі на УЗД ($b = 1,08$) та ураження щитоподібної залози при огляді ендокринолога ($b = 0,48$).

- Достовірність моделі ($\chi^2 = 13,24$; $p = 0,04$), точність прогнозування – 57,14%.

Отримані результати свідчать про вагоме значення структурних та функціональних змін у різних системах організму для розвитку когнітивних порушень. Найбільш точними виявилися моделі прогнозування пізнавальних здібностей та концентрації уваги, що підкреслює доцільність подальшого вдосконалення методів діагностики та раннього втручання. Отже, неврологічні розлади та розлади нейророзвитку – це дисфункції частини мозку або нервової системи, які призводять до фізичних або психологічних симптомів, які можуть вплинути на поведінку, пам'ять або здатність до навчання дитини.

Дослідження генетичного підґрунтя розладів нейророзвитку, таких як аутизм, показують, що кілька сотень генів є ймовірними факторами ризику цих розладів. Хоча точну ідентичність багатьох генів ще належить з'ясувати, ідентифіковані на сьогоднішній день гени кодують білки, які відіграють роль у певних консервативних шляхах: синтезі білка, транскрипційній/епігенетичній

регуляції та синаптичній передачі сигналів. Наступне покоління досліджень розладів нейророзвитку потребує вивчення нейронних ланцюгів, що лежать в основі поведінкових симптомів і супутніх захворювань, типів клітин, які відіграють критичну роль у цих ланцюгах, і загальних міжклітинних сигнальних шляхів, які пов'язують різноманітні гени.

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота присвячена вирішенню комплексної та актуальної проблеми сучасної медицини – вивченню психологічних характеристик дітей раннього віку з порушеннями нейророзвитку з метою ідентифікації можливого спадкового (генетичного) підґрунтя зазначеної патології. Наукове дослідження реалізується в межах мультидисциплінарного підходу, який передбачає участь фахівців різних галузей (педіатрії, дитячої неврології, медичної генетики, офтальмології, ортопедії, ендокринології та ультразвукової діагностики) у комплексному клініко-діагностичному супроводі пацієнтів.

1. У дітей із хромосомною патологією частіше спостерігалися порушення моторики ($p < 0,001$), слуху ($p < 0,001$), зорової реакції ($p < 0,001$), рівноваги ($p = 0,022$), сенсорної реакції ($p < 0,001$), мовлення ($p < 0,001$), пізнавальних здібностей ($p < 0,001$), а також вища експресія емоцій ($p = 0,008$), при відсутності значущих відмінностей у латералізації.
2. Діти з мікрделеційними синдромами мають значно вищі труднощі із зоровою реакцією ($p < 0,001$), великою моторикою ($p < 0,001$), реакцією на слух ($p = 0,009$), рівновагою ($p = 0,010$), чуттєвою реакцією ($p < 0,001$), мовленнєвим розвитком ($p < 0,0001$), латералізацією ($p = 0,020$), концентрацією уваги ($p < 0,001$), експресією ($p = 0,025$), поведінкою ($p = 0,022$) та пізнавальними здібностями ($p < 0,001$). Відмінності в мануальних здібностях, наслідуванні і стосунках з лікарем не є статистично значущими ($p > 0,05$).
3. Діти із моногенною патологією мають специфічний профіль порушень, що проявляється достовірним зниженням ключових параметрів зорової ($p = 0,001$) і чуттєвої реакцій ($p < 0,001$), мовленнєвого розвитку ($p < 0,001$), латералізації ($p = 0,001$) та пізнавальних здібностей ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою.

4. Офтальмологічні порушення при моногенній патології частіше асоціюється з аномаліями переднього сегмента ока (28,57 [13,67-46,38] %). Хромосомна патологія супроводжується дисморфічними ознаками очей (42,86 [22,97-64,03] %). Мікроделеційна патологія має широкий спектр проявів, включаючи дисморфію та рефракційні порушення. Серед ортопедичних порушень у дітей з різноманітною спадковою патологією найчастіше зустрічалися аномалії розвитку кісток та суглобів, деформація хребта, кінцівок.
5. Хромосомна патологія частіше асоціюється з ураженням щитоподібної залози (33,33 [15,28-54,39] %). При моногенній патології спостерігалася найвища частота порушень зросту (35,71 [19,34-54,03] %). Мікроделеційна патологія характеризується відносно рівномірним розподілом показників патології ендокринної системи, але із найменшою часткою варіантів норми.
6. Хромосомна патологія у дітей зумовлює синдром-специфічні порушення нейропсихічного та соматичного розвитку, що проявляються у кореляціях з моторними, когнітивними та ендокринними показниками. Трисомія 21 асоціюється з посиленням моторики ($r = 0,83, p < 0,05$) та візуальної реакції ($r = 0,58, p < 0,05$), синдром Тернера – з порушенням уваги ($r = -0,53, p < 0,05$) і когніції ($r = -0,44, p < 0,05$), а синдром Клайнфельтера — із гіпогонадізмом ($r = 0,84, p < 0,05$).
7. Моногенні захворювання мають комплексний мультисистемний вплив на сенсорно-когнітивний розвиток, з вираженими кореляціями між неврологічними, офтальмологічними й поведінковими показниками. Сильні зворотні кореляційні зв'язки виявлено для нейрофіброматозу I типу зі слухом ($r = -0,79, p < 0,05$) та когніцією ($r = -0,78, p < 0,05$), тоді як для фенілкетонурії, за умов ранньої терапії, фіксуються позитивні зв'язки з когнітивними ($r = 0,57, p < 0,05$) і сенсорними ($r = 0,44, p < 0,05$) функціями.

8. Мікрделеційні синдроми характеризуються ранньою діагностикою завдяки вираженим поведінковим і сенсорно-моторним особливостям, які мають значущі зв'язки з аномаліями ока та нейропсихічними функціями. Аномалії переднього сегмента ока корелюють зі зниженням моторики ($r = -0,67, p < 0,05$) та мовлення ($r = -0,45, p < 0,05$), а порушення рефракції – з покращенням поведінкової адаптації ($r = 0,69, p < 0,05$). Дизморфізм асоціюється з гіперсенсорністю, що свідчить про порушення сенсорної інтеграції в умовах генетичної нестабільності.
9. Розроблені моделі логістичної регресії демонструють високу прогностичну цінність для оцінки ризику когнітивних порушень у дітей з генетичними синдромами, особливо щодо пізнавальних здібностей та концентрації уваги. Встановлені предиктори охоплюють мультидисциплінарний спектр патологій, що підкреслює необхідність комплексного підходу до діагностики та ведення пацієнтів. Для підвищення точності прогнозування доцільно розширити модель, включивши додаткові клінічні маркери.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для покращення розвитку дітей з хромосомними, мікрodelеційними та моногенними патологіями слід запровадити обов'язкове використання мультимодальних скринінгових програм на ранніх етапах життя. Це дозволить своєчасно виявити порушення великої моторики, мовлення, когнітивних здібностей і сенсорних реакцій, що є критичним для ефективної корекції та реабілітації.
2. У зв'язку з варіативністю кореляцій між генетичними патологіями та психоемоційними характеристиками, необхідно розробити індивідуальні програми лікування для кожної дитини. Це має включати корекцію специфічних порушень, зокрема у моторних і когнітивних функціях, з урахуванням типу патології.
3. Створення мультидисциплінарних команд, до складу яких входитимуть генетик, неврологи, ендокринологи, кардіологи, ортопеди та інші спеціалісти, має бути пріоритетом для дітей з комплексними генетичними патологіями. Це дозволить забезпечити цілісну підтримку, що включає як медичну, так і соціальну реабілітацію.
4. Моніторинг ендокринних і кардіологічних порушень. Дітям з хромосомними та мікрodelеційними синдромами необхідно регулярно проводити дослідження на рівень ТТГ, кардіологічні обстеження та моніторинг ендокринної системи для раннього виявлення гіпотиреозу та серцево-судинних проблем. Це дозволить вчасно коригувати терапію і зменшити ризик ускладнень.
5. Для дітей з порушеннями соціальної адаптації, таких як синдроми Вільямса та Сміта-Магеніса, Прадера - Віллі, важливо створювати інклюзивні програми соціальної підтримки. Такі програми повинні включати тренінги комунікативних навичок, розвиток соціальної інтеграції та навчання стратегіям взаємодії з однолітками та дорослими.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бадюк В. М., Микитенко В. В., Микитенко Д. О. Деонтологічні питання медико-генетичного консультування у контексті реалізації соціально-економічної моделі розвитку України. *Економіка і право охорони здоров'я*. 2019; 1(9):17-27.
2. Гнатейко ОЗ, Заставна ДВ, Кіцера НІ та ін. Динаміка частоти синдрому Дауна у Львівській області за 1985-2001 роки. *Перинатологія та педіатрія*. 2003; 2: 50-53.
3. Гнатейко О, Кіцера Н, Генік-Березовська С. та ін. Вплив факторів ризику на виникнення природжених вад розвитку серед новонароджених м. Львова та Львівської області за 2002–2022 роки (частина II) *Праці Наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки*. 2024, 1 (73). <https://doi.org/10.25040/ntshwww.mspsss.org.ua>
4. Грузєва Т. С., Лехан В. М., Огнєв В. А. та ін. Біостатистика: підручник. Вінниця: Нова Книга; 2020. 384 с. ISBN 978-966-382-857-2
5. Дорош ОІ, Трояновська ОО, Очеретна ОІ та ін. Синдром Дауна у практиці гематолога. *Suczasa Pediatria*. 2017;6(86):130-146. doi 10.15574/SP.2017.86.130
6. Душар МІ, Акопян ГР, Макух ГВ, та ін. Синдром Нунан внаслідок мутації р.Ser257Leu у гені *RAF1* (клінічний випадок). *Modern pediatrics. Ukraine*. 2019;4(100):66-70. doi 10.15574/SP.2019.100.66
7. Зелінська НБ, Шевченко ІЮ, Глоба ЄВ. Діагностика синдрому Шерешевського–Тернера у дітей. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2017. <http://ujpe.com.ua/article/view/111731>
8. Кіцера НІ, Ковальчук ЛЄ, Рожко ММ. Генетична патологія та її стоматологічні прояви: Навчальний посібник для стоматологів, сімейних лікарів, генетиків. Івано-Франківськ-Львів. “Фоліант”, 2021. 240 с. ISBN 978-617-7970-38-4
9. Кіцера НІ, Ковальчук ЛЄ, Чернюк НВ. Генетична патологія та її бронхолегеневі прояви: Навчальний посібник для пульмонологів, сімейних

- лікарів, генетиків. Івано-Франківськ – Львів, Каменяр. 2024. 464 с. ISBN 978-966-607-676-6
10. Куровська А, Панчук О. Синдром Дауна: аналіз хвороби в Україні та світі. *Grail of Science*. 2024. 19;(36):498-500. <https://archive.journal-grail.science/index.php/2710-3056/article/view/2114>
 11. Кирилова ЛГ, Мірошников ОО, Грабовенська ІО. Розлади аутистичного спектра як ранні порушення нейророзвитку в дітей. *Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського*. 2017;5(1):71-78.
 12. Кирилова ЛГ, Мірошников ОО, Юзва ОО. Розлади аутистичного спектра в дітей раннього віку: еволюція поглядів та можливості діагностики (частина 2). *Міжнародний неврологічний журнал*. 2020; 16(5). doi: 10.22141/2224-0713.16.5.2020.209252
 13. Кирилова ЛГ, Ткачук ЛІ, та ін. Діагностика когнітивної епілептиформної дезінтеграції з розладами аутистичного спектра у дітей раннього віку. *Perinatologiya i pediatriya*. 2016; 2(66):106-111.
 14. Кравець П, Пасічник В, Проданюк М. Математична модель логістичної регресії для бінарної класифікації. Ч. 1. Регресійні моделі узагальнення даних. *Information Systems And Networks*. 2024 15: 1-32 <https://doi.org/10.23939/sisn2024.15.290>
 15. Макух ГВ, Чорна ЛБ, Тиркус МЯ, та ін. Аналіз мутацій гена ФАГ в українській популяції, дані з західного регіону України. *Цитологія і генетика*. 2021;55(5) :13-19. URL: <http://jnas.nbu.gov.ua/article/UJRN-0001289816>
 16. Марценковський ІА, Марценковська ІІ. Розлади аутистичного спектра: факторизація, особливості діагностики й терапії. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2018; 4(98): 75-83. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.4.98.2018.139429>.
 17. Мелашенко ОІ, Калюжка ОО, Фастовець ММ, та ін. Супутні соматичні захворювання у дітей із розладами аутистичного спектра: проблемні питання медичного спостереження у педіатра. *Актуальні проблеми сучасної*

- медицини: *Вісник Української медичної стоматологічної академії*.2022; 22(3-4):8-12 <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.3.4.8>
- 18.Микитенко В, Микитенко Д. Якість життя: бюджетний баласт чи державотворча необхідність. *Demography And Social Economy*. 2024;1(55):22 -40.
 - 19.Микитенко ДО, Микитенко ВВ. Соціально-економічна безпека за урахування спадкового та життєдіяльнісного паритету якості життя. Удосконалення напрямів розвитку України в умовах сучасної світової кон'юнктури. Харків: СГ НТМ «Новий курс», 2023: 146-156.
 - 20.Міністерство охорони здоров'я України: Наказ від 01.10.2021 №2142 «Про забезпечення розширеного неонатального скринінгу в Україні». URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1403-21#Text> (дата звернення: 10.05.2024)
 - 21.Міністерство охорони здоров'я України: Наказ від 30.12.2015 №919 «Про внесення змін до Переліку рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування». URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0126-16#Text> (дата звернення: 11.07.2024)
 - 22.Наволокова ОО, Боряк ОВ. Мінімальна мозкова дисфункція та без мовленнєві діти дошкільного віку: діагностика, корекція в умовах воєнного стану. *Inclusion and diversity*.2023; 2:31-37 <https://doi.org/10.32782/inclusion/2023.2.7>
 - 23.Няньковський СЛ, Пишник АІ. Особливості фізичного розвитку дітей дошкільного віку з психомоторними порушеннями. *Проблеми клінічної педіатрії*. 2022; 1(55):87-100. <https://doi.org/10.24144/1998-6475.2022.55.87-100>.
 - 24.Няньковський СЛ, Пишник АІ. Якість життя дітей дошкільного віку з порушеннями психомоторного розвитку та їхніх родин. Доступність

- медичної допомоги та якість її надання цій категорії пацієнтів. *Здоров'я дитини*.2022;17(2):6-18. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.2.2022.1496>.
- 25.Пакулова-Троцька ЮВ, Няньковський СЛ. Проблеми соматичної патології у дітей з розладами аутистичного спектру. *Здоров'я дитини*.2016;1(69):63-67.
- 26.Пасічник ВМ, Пітин МП, Тодорова ВГ, Пасічна ТВ. Особливості психофізичного стану дітей дошкільного віку з особливими потребами. *Спортивний вісник Придніпров'я*. 2019;4:177-186. <https://doi.org/10.32540/2071-1476-2019-4-177>.
- 27.Пишник АІ, Няньковський СЛ. Взаємозв'язок між проблемами зі соматичним здоров'ям у дітей дошкільного віку та порушеннями психомоторного розвитку. *Львівський клінічний вісник*. 2023; 1(41):15-21.
- 28.Пишник АІ, Няньковський СЛ. Нутритивне забезпечення дітей дошкільного віку з порушеннями психомоторного розвитку. *Здоров'я дитини*. 2023;18(1):35-43. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.1.2023.1555>.
- 29.Померанцева ТІ, Скоробагатова ОВ. Характеристика клініко-нейропсихологічного поліморфізму дітей з затримкою психомовного розвитку. *Український вісник психоневрології*. 2019; 27(3):102.
30. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при синдромі Дауна, Наказ МОЗ України № 685 від 20.10.2015. <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ25267>.
- 31.Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при фенілкетонурії, Наказ МОЗ України від 19 листопада 2015 року №760 <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ25267>
- 32.Сухонос ОС, Нікіфоров ОА, Авраменко НВ. Генетичні аспекти порушення репродуктивної функції у чоловіків. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019; Вип. 2,1(150):65-71.

33. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації “Розлади аутистичного спектра (розлади загального розвитку)”. Наказ Міністерства охорони здоров’я України №341, 15 черв. 2015. <https://zakononline.com.ua/documents/show/62031> (дата звернення: 25 червня 2023)
34. Швейкіна ВБ, Мартинюк ВЮ. До питання діагностики нейропсихічного розвитку новонароджених та дітей раннього віку. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2022; 8(128): 45–67. doi 10.15574/SP.2022.128.45.
35. Фролова ТВ, Стенкова НФ, Бородіна ОС, Сіняєва ІР. Фізичний розвиток дітей: методи оцінки, семіотика основних порушень. *Здоров’я дитини*. 2018; 13(3): 288–293. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.3.2018.132911>.
36. Abdi F, Parvin S, Zare Hosseinabadi V, et al. Ophthalmic manifestations of biotinidase deficiency: report of a case and review of literature. *Ophthalmic Genet*. 2024;45(2):120-125. doi:10.1080/13816810.2023.2296921
37. Acosta AM, Steinman SE, White KK. Orthopaedic Manifestations in Turner Syndrome. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019;27(23):e1021-e1028. doi:10.5435/JAAOS-D-17-00796
38. Ajitkumar A, Jamil RT, Mathai JK. Cri Du Chat Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; October 25, 2022.
39. Akasaka M, Kamei A, Ito J, Oyama K. Turner Syndrome Associated With Refractory Seizures and Intellectual Disability: A Case Study. *Cureus*. 2020;12(11):e11364. doi:10.7759/cureus.11364
40. Allison K, Maletic-Savatic M, Pehlivan D. MECP2-related disorders while gene-based therapies are on the horizon. *Front Genet*. 2024;15:1332469. doi:10.3389/fgene.2024.1332469
41. Amr NH. Thyroid Disorders in Subjects with Down Syndrome: An Update. *Acta Biomed*. 2018;89(1):132-139. doi:10.23750/abm.v89i1.7120

42. Ang XT, Yang WL, Lau YL. NGS data analysis for molecular diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *Seminars in immunology*. 2024; 74-75:101901. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2024.101901>
43. Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, et al. Down syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):9. doi:10.1038/s41572-019-0143-7
44. Asif S, Salahudeen AA, Nadeem G, Sattar A. Ellis-van Creveld syndrome in a neonate: a case report. *J Pak Med Assoc*. 2023;73(3):687-689. doi:10.47391/JPMA.5375
45. Atsoniou K, Giannopoulou E, Georganta EM, Skoulakis EMC. *Drosophila* Contributions towards Understanding Neurofibromatosis 1. *Cells*. 2024;13(8):721. doi:10.3390/cells13080721
46. Azevedo Soares C, Ferreira Almeida M, Soares G, et al. Predicting factors of neurodevelopmental performance in children with phenylketonuria. *Am J Med Genet A*. 2023;191(6):1525-1529. doi:10.1002/ajmg.a.63174
47. Björlin Avdic H, Butwicka A, Nordenström A, et al. Neurodevelopmental and psychiatric disorders in females with Turner syndrome: a population-based study. *J Neurodev Disord*. 2021;13(1):51. doi:10.1186/s11689-021-09399-6
48. Bondarenko M, Haiboniuk I, Solovei I, et al. *SLC26A2* Related Diastrophic Dysplasia in 42-Years Ukrainian Women. *Balkan J Med Genet*. 2023;25(2):83-90. doi:10.2478/bjmg-2022-0018
49. Booth SJ, Garg S, Brown LJE, et al. Aberrant oscillatory activity in neurofibromatosis type 1: an EEG study of resting state and working memory. *J Neurodev Disord*. 2023;15(1):27. doi:10.1186/s11689-023-09492-y
50. Boyarchuk O, Kostyuchenko L, Akopyan H, et al. Nijmegen breakage syndrome: 25-year experience of diagnosis and treatment in Ukraine. *Front Immunol*. 2024;15:1428724. doi:10.3389/fimmu.2024.1428724
51. Brancati F, Dallapiccola B, Valente EM. Joubert Syndrome and related disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:20. doi:10.1186/1750-1172-5-20

- 52.Brand C, Zitzmann M, Eter N, et al. Aberrant ocular architecture and function in patients with Klinefelter syndrome. *Sci Rep.* 2017;7(1):13130. doi:10.1038/s41598-017-13528-4
- 53.Burack JA, Russo N, Evans DW, et al. Cicchetti's organizational-developmental perspective of Down syndrome: Contributions to the emergence of developmental psychopathology and the study of persons with neurodevelopmental conditions. *Dev Psychopathol.* 2024;36(5):2592-2603. doi:10.1017/S0954579424000178
- 54.Burton BK, Longo N, Vockley J, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of the phase 2 dose-finding studies with long-term follow-up. *Mol Genet Metab.* 2020;130(4):239-246. doi:10.1016/j.ymgme.2020.06.006
- 55.Butler G, Srirangalingam U, Faithfull J, Sangster P, Senniappan S, Mitchell R. Klinefelter syndrome: going beyond the diagnosis. *Arch Dis Child.* 2023;108(3):166-171. doi:10.1136/archdischild-2020-320831
- 56.Campbell NB, Patel Y, Moore TL, et al. Extracellular Vesicle Treatment Alleviates Neurodevelopmental and Neurodegenerative Pathology in Cortical Spheroid Model of Down Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3477. doi:10.3390/ijms24043477
- 57.Cao Y, Luk HM, Zhang Y, et al. Investigation of Chromosomal Structural Abnormalities in Patients With Undiagnosed Neurodevelopmental Disorders. *Front Genet.* 2022;13:803088. doi:10.3389/fgene.2022.803088
- 58.Carcavilla A, Suárez-Ortega L, Rodríguez Sánchez A, et al. Síndrome de Noonan: actualización genética, clínica y de opciones terapéuticas. *An Pediatr.* 2020;93(1):61.e1-61.e14. doi:10.1016/j.anpedi.2020.04.008
- 59.Carotenuto M, Messina G, Esposito M, et al. Polysomnographic study in pediatric neurofibromatosis type 1. *Front Neurol.* 2023;14:1213430. doi:10.3389/fneur.2023.1213430
- 60.Casseus M, Kim WJ, Horton DB. Prevalence and treatment of mental, behavioral, and developmental disorders in children with co-occurring autism

- spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: A population-based study. *Autism Res.* 2023;16(4):855-867. doi:10.1002/aur.2894
61. Castaño PRL, Suárez DPM, González ER, et al. Effects of Physical Exercise on Gross Motor Skills in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2024;54(8):2816-2825. doi:10.1007/s10803-023-06031-5
 62. Casto C, Pepe G, Li Pomi A, et al. Hashimoto's Thyroiditis and Graves' Disease in Genetic Syndromes in Pediatric Age. *Genes (Basel).* 2021;12(2):222. doi:10.3390/genes12020222
 63. Cavallo ND, Maietta P, Perrotta S, et al. Quality of Life in Children with Neurofibromatosis Type 1: Agreement between Parents and Patients, and the Role of Disease Severity and Visibility. *Children (Basel).* 2024;11(8):1033. doi:10.3390/children11081033
 64. Chalkley ML, Guerin LN, Iyer T, et al. Human TSC2 Mutant Cells Exhibit Aberrations in Early Neurodevelopment Accompanied by Changes in the DNA Methylome. Preprint. *bioRxiv.* 2024;2024.06.04.597443. doi:10.1101/2024.06.04.597443
 65. Cheetham T, Wood C. Paediatric thyroid disease. *Clinical endocrinology.* 2024; 101(3) :223–233. <https://doi.org/10.1111/cen.15110>
 66. Chinese Society of Psychiatry; Chinese Psychiatrist Association. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2023;103(28):2133-2144. doi:10.3760/cma.j.cn112137-20230322-00457
 67. Chiu C, Küchler A, Depienne C, et al. Skeletal muscle vulnerability in a child with Pitt-Hopkins syndrome. *Skelet Muscle.* 2024;14(1):15. doi:10.1186/s13395-024-00348
 68. Condous G, Gerges B, Thomassin-Naggara I, et al. Non-invasive imaging techniques for diagnosis of pelvic deep endometriosis and endometriosis classification systems: an International Consensus Statement. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2024;64(1):129-144. doi:10.1002/uog.27560
 69. Copping NA, McTighe SM, Fink KD, Silverman JL. Emerging Gene and Small Molecule Therapies for the Neurodevelopmental Disorder Angelman

- Syndrome. *Neurotherapeutics*. 2021;18(3):1535-1547. doi:10.1007/s13311-021-01082-x
70. Cui M, Ni Q, Wang Q. Review of intervention methods for language and communication disorders in children with autism spectrum disorders. *PeerJ*. 2023;11:e15735. doi:10.7717/peerj.15735
 71. Curatolo P, Scheper M, Emberti Gialloreti L, et al. Is tuberous sclerosis complex-associated autism a preventable and treatable disorder?. *World J Pediatr*. 2024;20(1):40-53. doi:10.1007/s12519-023-00762-2
 72. D'Souza H, Karmiloff-Smith A. Neurodevelopmental disorders. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*. 2017;8(1-2):10.1002/wcs.1398. doi:10.1002/wcs.1398
 73. Davico C, D'Alessandro R, Borgogno M, et al. Epilepsy in a cohort of children with Noonan syndrome and related disorders. *Eur J Pediatr*. 2022;181(8):2919-2926. doi:10.1007/s00431-022-04497-6
 74. Davis S, Howell S, Janusz J, et al. Testosterone Effects on Short-Term Physical, Hormonal, and Neurodevelopmental Outcomes in Infants with 47,XXY/Klinefelter Syndrome: The TESTO Randomized Controlled Trial. Preprint. *medRxiv*. 2025;2024.12.09.24318726. doi:10.1101/2024.12.09.24318726
 75. Dobrowolski SF, Phua YL, Vockley J, Goetzman E, Blair HC. Phenylketonuria oxidative stress and energy dysregulation: Emerging pathophysiological elements provide interventional opportunity. *Mol Genet Metab*. 2022;136(2):111-117. doi:10.1016/j.ymgme.2022.03.012
 76. Draaisma F, Leenders EKSM, Erasmus CE, et al. Nerve enlargement in patients with Noonan syndrome: A retrospective cohort study. *Am J Med Genet A*. 2024;194(11):e63810. doi:10.1002/ajmg.a.63810
 77. Dubay KS, Zach TL. Newborn Screening. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 1, 2023.
 78. El-Hattab, A. W., Almannai, M., & Sutton, V. R. (2018). Newborn Screening: History, Current Status, and Future Directions. *Pediatric clinics of North America*, 65(2), 389–405. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.11.013>

- 79.Elhawary NA, AlJahdali IA, Abumansour IS, et al. Genetic etiology and clinical challenges of phenylketonuria. *Hum Genomics*. 2022;16(1):22.. doi:10.1186/s40246-022-00398-9
- 80.Emili M, Stagni F, Russo C, et al. Reversal of neurodevelopmental impairment and cognitive enhancement by pharmacological intervention with the polyphenol polydatin in a Down syndrome model. *Neuropharmacology*. 2024;261:110170. doi:10.1016/j.neuropharm.2024.110170
- 81.Fang X, Ma M, Rong W, et al. Exome sequencing confirms the clinical diagnosis of both joubert syndrome and klinefelter syndrome with keratoconus in a han Chinese family. *Front Genet*. 2024;15:1417584. doi:10.3389/fgene.2024.1417584
- 82.Fedor I, Zold E, Barta Z. Liver Abnormalities in Turner Syndrome: The Importance of Estrogen Replacement. *J Endocr Soc*. 2022;6(10):bvac124. doi:10.1210/jendso/bvac124
- 83.Feldman DS, Jordan C, Fonseca L. Orthopaedic manifestations of neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Orthop Surg*. 2010;18(6):346-357. doi:10.5435/00124635-201006000-00007
- 84.Feliciano DM. The Neurodevelopmental Pathogenesis of Tuberous Sclerosis Complex (TSC). *Front Neuroanat*. 2020;14:39. doi:10.3389/fnana.2020.00039
- 85.Fermin Gutierrez MA, Daley SF, Mendez MD. Prader-Willi Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls 2024.
- 86.Festen DA, Visser TJ, Otten BJ, Wit JM, Duivenvoorden HJ, Hokken-Koelega AC. Thyroid hormone levels in children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(3):449-456. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02910.x
- 87.Fiot E, Alauze B, Donadille B, et al. Turner syndrome: French National Diagnosis and Care Protocol (NDCP; National Diagnosis and Care Protocol). *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(Suppl 1):261. doi:10.1186/s13023-022-02423-5

- 88.Fitzgerald PJ. Neural hyperexcitability in Angelman syndrome: Genetic factors and pharmacologic treatment approaches. *Epilepsy Res.* 2024;200:107286. doi:10.1016/j.eplepsyres.2024.107286
- 89.Fuster-García C, García-Bohórquez B, Rodríguez-Muñoz A, et al. Usher Syndrome: Genetics of a Human Ciliopathy. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):6723. doi:10.3390/ijms22136723
- 90.Guaraná BB, Nunes MR, Muniz VF, et al. Turner syndrome and neuropsychological abnormalities: a review and case series. *Rev Paul Pediatr.* 2024;43:e2023199. doi:10.1590/1984-0462/2025/43/2023199
- 91.Guha A, Malhotra R, Saxena R, Keshri VK. Ellis van creveld syndrome: Cardiac anomalies and anesthetic implications. *Ann Card Anaesth.* 2023;26(3):346-348. doi:10.4103/aca.aca_166_22
- 92.Gupta S, Stanton ML, Reynolds JP, et al. Lessons from histopathologic examination of nephrectomy specimens in patients with tuberous sclerosis complex: cysts, angiomyolipomas, and renal cell carcinoma. *Hum Pathol.* 2022;129:123-139. doi:10.1016/j.humpath.2022.09.001
- 93.Hagenaar DA, Bindels-de Heus KGCB, van Gils MM, et al. Outcome measures in Angelman syndrome. *J Neurodev Disord.* 2024;16(1):6. doi:10.1186/s11689-024-09516-1
- 94.Hamadelseed O, Chan MKS, Wong MBF, Skutella T. Distinct neuroanatomical and neuropsychological features of Down syndrome compared to related neurodevelopmental disorders: a systematic review. *Front Neurosci.* 2023;17:1225228. doi:10.3389/fnins.2023.1225228
- 95.HersHKovitz E, Strich D. Editorial: Endocrine dysfunction in patients with Down syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1336637. doi:10.3389/fendo.2023.1336637
- 96.Hichkad T, Guld EE, Assi G. Behavioral Changes in a Pediatric Patient With Sotos Syndrome: A Case Emphasizing the Importance of Coordinated Care. *Cureus.* 2024;16(8):e66093. doi:10.7759/cureus.66093

97. Hidalgo-De la Guía I, Garayzábal-Heinze E, Gómez-Vilda P, et al. Acoustic Analysis of Phonation in Children With Smith-Magenis Syndrome. *Front Hum Neurosci.* 2021;15:661392. doi:10.3389/fnhum.2021.661392
98. Hirota T, King BH. Autism Spectrum Disorder: A Review. *JAMA.* 2023;329(2):157-168. doi:10.1001/jama.2022.23661
99. Hnateiko O, Kitsera N, Henyk-Berezovska S, Lukyanenko N, Hruzyntseva N. Assessment of risk factors for development of birth defects among newborns in Iviv region in 2002-2020 (part 1). *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci.* 2022;69(2). <https://mssps.org.ua/index.php/journal/article/view/741>
100. Hsieh TC, Krawitz PM. Computational facial analysis for rare Mendelian disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2023;193(3):e32061. doi:10.1002/ajmg.c.32061
101. Huang Y, Sun H, Chen Q, et al. Computer-based facial recognition as an assisting diagnostic tool to identify children with Noonan syndrome. *BMC Pediatr.* 2024;24(1):361. doi:10.1186/s12887-024-04827-7
102. Huguet G, Benabou M, Bourgeron T. The Genetics of Autism Spectrum Disorders. In: Sassone-Corsi P, Christen Y, eds. *A Time for Metabolism and Hormones.* Cham (CH): Springer; April 5, 2016.101-129.
103. Idiazabal MA, Palau M, Bello X. Abordaje de los trastornos del sueño en los trastornos del neurodesarrollo [Treatment of sleep disorders in neurodevelopmental disorders]. *Medicina (B Aires).* 2024;84 Suppl 1:9-14.
104. Iordănescu II, Catana A, Cuzmici ZB, et al. Microduplication and Microdeletion Syndromes Diagnosed Prenatally Using Single Nucleotide Polymorphism Array. *J Pers Med.* 2024;14(3):290. doi:10.3390/jpm14030290
105. Iyer J, Girirajan S. Gene discovery and functional assessment of rare copy-number variants in neurodevelopmental disorders. *Brief Funct Genomics.* 2015;14(5):315-328. doi:10.1093/bfgp/elv018
106. Jezela-Stanek A, Suchoń L, Sobczyńska-Tomaszewska A, et al. Molecular Background and Disease Prevalence of Biotinidase Deficiency in a Polish

- Population-Data Based on the National Newborn Screening Programme. *Genes (Basel)*. 2022;13(5):802. doi:10.3390/genes13050802
107. Josselson A, Zhao Y, Espinoza D, Hollander E. Oxytocin in neurodevelopmental disorders: Autism spectrum disorder and Prader-Willi syndrome. *Pharmacol Ther*. 2024;264:108734. doi:10.1016/j.pharmthera.2024.108734
 108. Kadioğlu Yılmaz B, Bağcı Z. Delays in Newborn Screening for Phenylketonuria from Birth to Diagnosis and Factors Affecting This. *Children (Basel)*. 2024;11(5):571. doi:10.3390/children11050571
 109. Kerashvili N, Gutmann DH. The management of neurofibromatosis type 1 (NF1) in children and adolescents. *Expert Rev Neurother*. 2024;24(4):409-420. doi: 10.1080/14737175.2024.2324117.
 110. Khan AR, Al-Enazi S, Al-Gahtani A, et al. Accurate determination of Biotinidase activity in serum by HPLC and its utilization as second tier test for the confirmation of initial positive newborn screening results. *Mol Genet Metab Rep*. 2023;38:101045. doi:10.1016/j.ymgmr.2023.101045
 111. Klamut N, Bothwell S, Carl AE, et al. Prevalence, diagnostic features, and medical outcomes of females with Turner syndrome with a trisomy X cell line (45,X/47,XXX): Results from the InsignTS Registry. *Am J Med Genet A*. 2024;194(12):e63819. doi:10.1002/ajmg.a.63819
 112. Kokkinou E, Roka K, Alexopoulos A, et al. Development of a multidisciplinary clinic of neurofibromatosis type 1 and other neurocutaneous disorders in Greece. A 3-year experience. *Postgrad Med*. 2019;131(7):445-452. doi: 10.1080/00325481.2019.165970
 113. Korteling D, Musch JLI, Zinkstok JR, Boot E. Psychiatric and neurological manifestations in adults with Smith-Magenis syndrome: A scoping review. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2024;195(2):e32956. doi:10.1002/ajmg.b.32956

114. Koul AM, Ahmad F, Bhat A, et al. Unraveling Down Syndrome: From Genetic Anomaly to Artificial Intelligence-Enhanced Diagnosis. *Biomedicines*. 2023;11(12):3284. doi:10.3390/biomedicines1112328
115. Kucharska A, Witkowska-Sędek E, Erazmus M, Artemniak-Wojtowicz D, Krajewska M, Pyrżak B. The Effects of Growth Hormone Treatment Beyond Growth Promotion in Patients with Genetic Syndromes: A Systematic Review of the Literature. *Int J Mol Sci*. 2024;25(18):10169. doi:10.3390/ijms251810169
116. Lackey AE, Muzio MR. DiGeorge Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 8, 2023.
117. Lazar SM, Challman TD, Myers SM. Etiologic Evaluation of Children with Autism Spectrum Disorder. *Pediatr Clin North Am*. 2024;71(2):179-197. doi:10.1016/j.pcl.2023.12.002
118. Lersch R, Jannadi R, Grosse L, et al. Targeted Molecular Strategies for Genetic Neurodevelopmental Disorders: Emerging Lessons from Dravet Syndrome. *Neuroscientist*. 2023;29(6):732-750. doi:10.1177/10738584221088244
119. Lesmann H, Hustinx A, Moosa S, et al. GestaltMatcher Database - A global reference for facial phenotypic variability in rare human diseases. Preprint. *Res Sq*. 2024;3: 4438861e. doi:10.21203/rs.3.rs-4438861/v1
120. Linders CC, van Eeghen AM, Zinkstok JR, et al. Intellectual and Behavioral Phenotypes of Smith-Magenis Syndrome: Comparisons between Individuals with a 17p11.2 Deletion and Pathogenic *RAI1* Variant. *Genes (Basel)*. 2023;14(8):1514. doi:10.3390/genes14081514
121. López-Torres A, Naia-Entonado Z. Physiotherapy intervention in Smith-Magenis syndrome: A case report based on exercise therapy for postural control and balance. *Clin Case Rep*. 2024;12(4):e8719. doi:10.1002/ccr3.8719
122. Madeo SF, Zagaroli L, Vandelli S, et al. Endocrine features of Prader-Willi syndrome: a narrative review focusing on genotype-phenotype correlation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1382583. doi:10.3389/fendo.2024.1382583

123. Mandlik JS, Patil AS, Singh S. Next-Generation Sequencing (NGS): Platforms and Applications. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*.2024;16 (Supl1):S41–S45. https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_838_23
124. Martínez-Cué C, Bartesaghi R. Fatty Acids: A Safe Tool for Improving Neurodevelopmental Alterations in Down Syndrome?. *Nutrients*. 2022;14(14):2880. doi:10.3390/nu14142880
125. Mayo S, Monfort S, Roselló M, et al. De novo interstitial triplication of MECP2 in a girl with neurodevelopmental disorder and random X chromosome inactivation. *Cytogenet Genome Res*. 2011;135(2):93-101. doi:10.1159/000330917
126. Maziero S, Jucla M, Blais M, et al. A preliminary study of the different memory systems in neurofibromatosis type 1: What is impaired and what is spared?. *Brain Dev*. 2023;45(4):220-230. doi:10.1016/j.braindev.2022.12.002
127. Méndez-Rosado LA, García D, Molina-Gamboa O, et al. Algorithm for the diagnosis of patients with neurodevelopmental disorders and suspicion of a genetic syndrome. Algoritmo para el diagnóstico de pacientes con trastornos del neurodesarrollo y sospecha de un síndrome genético. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(1):52-55.
128. Monich AG, Bissler JJ, Barreto FC. Tuberous Sclerosis Complex and the kidneys: what nephrologists need to know. *J Bras Nefrol*. 2024;46(3):e20240013. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2024-0013en
129. Moshirfar M, Parsons MT, Lau CK, et al. Turner Syndrome: Ocular Manifestations and Considerations for Corneal Refractive Surgery. *J Clin Med*. 2022;11(22):6853. doi:10.3390/jcm11226853
130. Naylor PE, Bruno JL, Shrestha SB, et al. Neuropsychiatric phenotypes in children with Noonan syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2023;65(11):1520-1529. doi:10.1111/dmcn.15627
131. Newbury DF, Simpson NH, Thompson PA, Bishop DVM. Stage 2 Registered Report: Variation in neurodevelopmental outcomes in children with sex

- chromosome trisomies: testing the double hit hypothesis. *Wellcome Open Res.* 2021;3:85. doi:10.12688/wellcomeopenres.14677.4
132. Niceta M, Dentici ML, Ciolfi A, et al. Co-occurrence of mutations in KIF7 and KIAA0556 in Joubert syndrome with ocular coloboma, pituitary malformation and growth hormone deficiency: a case report and literature review. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):120. doi:10.1186/s12887-020-2019-0
 133. Olkhovych N, Gorovenko N, Servais L. Universal newborn screening for spinal muscular atrophy in Ukraine. *Lancet.* 2023;402(10398):288-289. doi:10.1016/S0140-6736(23)01281-3
 134. Ostrovska K.O., Kachmarik H.V., Drobit LR. Basics of diagnosis of children with disorders of the autistic spectrum: a study guide. Lviv: Ivan Franko LNU Publishing Center; 2017. 124 p.
 135. Pagadala M, Marx J, Brecount H, et al. Management of severe scoliosis in patients with Turner's syndrome: A case series. *J Orthop.* 2023;37:75-80. doi:10.1016/j.jor.2023.02.004
 136. Pasquetti D, L'Erario FF, Marangi G, et al. Pathogenic variants in SOX11 mimicking Pitt-Hopkins syndrome phenotype. *Clin Genet.* 2024;105(1):81-86. doi:10.1111/cge.14414
 137. Pérez V, Martínez V, Diez-Itza E. Late phonological development in Williams syndrome. *Front Psychol.* 2022;13:992512. doi:10.3389/fpsyg.2022.992512
 138. Porras AR, Summar M, Linguraru MG. Objective differential diagnosis of Noonan and Williams-Beuren syndromes in diverse populations using quantitative facial phenotyping. *Mol Genet Genomic Med.* 2021;9(5):e1636. doi:10.1002/mgg3.1636
 139. Porter M, Gavria P, Reeve J, et al. Neuroanatomical correlates of social approach in Williams Syndrome and down syndrome. *Neuropsychologia.* 2022;175:108366. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2022.108366
 140. Qin, L., Wang, H., Ning, W. *et al.* New advances in the diagnosis and treatment of autism spectrum disorders. *Eur J Med Res.* 2024;29:322. <https://doi.org/10.1186/s40001-024-01916-2>

141. Raga S, Specchio N, Rheims S, Wilmshurst JM. Developmental and epileptic encephalopathies: recognition and approaches to care. *Epileptic Disord.* 2021;23(1):40-52. doi:10.1684/epd.2021.1244
142. Reinhartsen DB, Cornea E, DeRamus M, et al. Turner syndrome: language profile of young girls at 12 and 24 months of age. *J Neurodev Disord.* 2021;13(1):52. doi:10.1186/s11689-021-09401-1
143. Rombouts E, Leenen L, Maes B, Zink I. Gesture-speech integration is related to vocabulary skills in children with developmental language disorder, Williams syndrome and typical development. *Int J Lang Commun Disord.* 2023;58(1):206-220. doi:10.1111/1460-6984.12780
144. Rosca I, Turenschi A, Nicolescu A, et al. Endocrine Disorders in a Newborn with Heterozygous Galactosemia, Down Syndrome and Complex Cardiac Malformation: Case Report. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(5):856. doi:10.3390/medicina59050856
145. Samango-Sprouse CA, Tran SL, Lasutschinkow PC, et al. Neurodevelopmental outcome of prenatally diagnosed boys with 47,XXY (Klinefelter syndrome) and the potential influence of early hormonal therapy. *Am J Med Genet A.* 2020;182(8):1881-1889. doi:10.1002/ajmg.a.61561
146. Samuels M, Northrup H. Noonan syndrome and type 1 Chiari malformation: Possible association. *Am J Med Genet A.* 2024;194(10):e63776. doi:10.1002/ajmg.a.63776
147. Saragosti E, Fattal-Valevski A, Levin D, et al. Neurosurgical aspects of Noonan syndrome. *Childs Nerv Syst.* 2023;39(4):849-856. doi:10.1007/s00381-023-05888-2
148. Sharma R, Kucera CR, Nery CR, et al. Biotinidase biochemical and molecular analyses: Experience at a large reference laboratory. *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society.* 2024;66(1):e15726. <https://doi.org/10.1111/ped.15726>

149. Shayota BJ, Elsea SH. Behavior and sleep disturbance in Smith-Magenis syndrome. *Curr Opin Psychiatry*. 2019;32(2):73-78. doi:10.1097/YCO.0000000000000474
150. Shchubelka K, Turova L, Wolfsberger W, et al. Genetic determinants of global developmental delay and intellectual disability in Ukrainian children. *J Neurodev Disord*. 2024;16(1):13doi:10.1186/s11689-024-09528-x
151. Singh I, Noel G, Barker JM, et al. Hepatic abnormalities in youth with Turner syndrome. *Liver Int*. 2022;42(10):2237-2246. doi:10.1111/liv.15358
152. Singh K, Zimmerman AW. Sleep in Autism Spectrum Disorder and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Semin Pediatr Neurol*. 2023;47:101076. doi:10.1016/j.spen.2023.101076
153. Sinha RA, Yen PM. Metabolic Messengers: Thyroid Hormones. *Nature metabolism*. 2024;6(4):639–650. <https://doi.org/10.1038/s42255-024-00986-0>
154. Skakkebaek A, Gravholt CH, Chang S, Moore PJ, Wallentin M. Psychological functioning, brain morphology, and functional neuroimaging in Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2020;184(2):506-517. doi:10.1002/ajmg.c.31806
155. Smith ACM, Gropman AL. Smith-Magenis Syndrome. In Cassidy and Allanson's Management of Genetic Syndromes; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2021: 863–893.
156. Sorokman T, Koliesnik D, Cherney N. Klinefelter syndrome in combination with familial male-limited precocious puberty (clinical case). *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2023 Jun.;19(3):235-9. <https://iej.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1276>
157. Sorokman T, Sokolnyk S, Popeluk N. Family behavioral treatment for school-aged children obesity. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal* 2023;19(1):27-31. <https://iej.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view>
158. Sorokman T, Popelyuk, N. Thyroid homeostasis in obesity children. *International Journal Of Endocrinology (Ukraine)*. 2022; 18(1): 36–40. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.1.2022.1143>

159. Srividhya D, Parambath SV, Sathyanarayanan R, et al. Whole Exome Sequencing of a Multiplex Family of Indian Origin Identifies Variants in the *RAI1* and *FLII* Genes within the 17p11.2 Region in Siblings with Autism and Smith Magenis Syndrome. *Mol Syndromol*. 2024;15(6):537-544. doi:10.1159/000539400
160. Sun E, Kraus CL. The Ophthalmic Manifestations of Down Syndrome. *Children (Basel)*. 2023;10(2):341. doi:10.3390/children10020341
161. Szigetvari PD, Patil S, Birkeland E, et al. The effects of phenylalanine and tyrosine levels on dopamine production in rat PC12 cells. Implications for treatment of phenylketonuria, tyrosinemia type 1 and comorbid neurodevelopmental disorders. *Neurochem Int*. 2023;171:105629. doi:10.1016/j.neuint.2023.105629
162. Ta D, Downs J, Baynam G, et al. A brief history of MECP2 duplication syndrome: 20-years of clinical understanding. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):131. doi:10.1186/s13023-022-02278-w
163. Tang L, Zhao J, He T, et al. Effect of online parent training in promoting language development of children with language delay in Hubei province, China. *Int J Lang Commun Disord*. 2024;59(4):1322-1335. doi:10.1111/1460-6984.12945
164. Tartaglia N, Howell S, Davis S, et al. Early neurodevelopmental and medical profile in children with sex chromosome trisomies: Background for the prospective eXtraordinary babies study to identify early risk factors and targets for intervention. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2020;184(2):428-443. doi:10.1002/ajmg.c.31807
165. Tauber M, Hoybye C. Endocrine disorders in Prader-Willi syndrome: a model to understand and treat hypothalamic dysfunction. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(4):235-246. doi:10.1016/S2213-8587(21)00002-4
166. Trueba-Timmermans DJ, Grootjen LN, Kerkhof GF, et al. Thyroid hormone levels in children with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled growth hormone trial and 10-year growth hormone study. *Eur J Endocrinol*. 2024;191(2):126-133. doi:10.1093/ejendo/lvae088

167. Ullah F, Zeeshan Ali M, Muzammal AS, et al. Current updates on genetic spectrum of usher syndrome. *Nucleosides, nucleotides & nucleic acids*.2024;1–24. <https://doi.org/10.1080/15257770.2024.2344194>
168. Vacca RA, Bawari S, Valenti D, et al. Down syndrome: Neurobiological alterations and therapeutic targets. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;98:234-255. doi:10.1016/j.neubiorev.2019.01.001
169. van Wijngaarden V, de Wilde H, Mink van der Molen D, et al. Genetic outcomes in children with developmental language disorder: a systematic review. *Front Pediatr*. 2024;12:1315229. doi:10.3389/fped.2024.1315229
170. Vasilyeva TA, Sukhanova NV, Marakhonov AV, et al. Co-Occurrence of Congenital Aniridia Due to Nonsense *PAX6* Variant p.(Cys94*) and Chromosome 21 Trisomy in the Same Patient. *Int J Mol Sci*. 2023;24(21):15527.doi:10.3390/ijms242115527
171. Verma A, Salehi P, Hing A, Curda Roberts AJ. Sotos syndrome with a novel mutation in the *NSD1* gene associated with congenital hypothyroidism. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2021;8(3):191-194. doi:10.1016/j.ijpam.2020.06.001
172. Vetrini F, McKee S, Rosenfeld JA, et al. De novo and inherited TCF20 pathogenic variants are associated with intellectual disability, dysmorphic features, hypotonia, and neurological impairments with similarities to Smith-Magenis syndrome. *Genome Med*. 2019;11(1):12. doi:10.1186/s13073-019-0623-0
173. Villarreal EML, Prado SC, Schack AK, et al. The importance of genetic counselling for turner syndrome transition. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. Published online August 8, 2024. doi:10.1007/s00787-024-02547-y
174. Viuff MH, Stochholm K, Juul S, Gravholt CH. Disorders of the eye, ear, skin, and nervous system in women with Turner syndrome -a nationwide cohort study. *Eur J Hum Genet*. 2022;30(2):229-236. doi:10.1038/s41431-021-009895
175. Vogel AC, Gutmann DH, Morris SM. Neurodevelopmental disorders in children with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol*. 2017;59(11):1112-1116. doi: 10.1111/dmcn.13526.

176. Wakschlag LS, Perlman SB, Blair RJ, et al. The Neurodevelopmental Basis of Early Childhood Disruptive Behavior: Irritable and Callous Phenotypes as Exemplars. *Am J Psychiatry*. 2018;175(2):114-130. doi:10.1176/appi.ajp.2017.17010045
177. Wiedemann A, Jeannesson É, Oussalah A, et al. Le dépistage de la phénylcétonurie en France [Newborn screening of phenylketonuria in France]. *Medecine sciences*. 2021; M/S, 37(5): 468–473. <https://doi.org/10.1051/medsci/2021061>
178. Wiśniowiecka-Kowalnik B, Nowakowska BA. Genetics and epigenetics of autism spectrum disorder-current evidence in the field. *J Appl Genet*. 2019;60(1):37-47. doi:10.1007/s13353-018-00480-w
179. Wolstencroft J, Mandy W, Skuse D. Mental health and neurodevelopment in children and adolescents with Turner syndrome. *Womens Health (Lond)*. 2022;18:17455057221133635. doi:10.1177/17455057221133635
180. Wu R, Tang W, Li P, et al. Identification of a novel phenotype of external ear deformity related to Coffin-Siris syndrome-9 and literature review. *Am J Med Genet A*. 2024;194(8):e63626. doi:10.1002/ajmg.a.63626
181. Yang YJ, Li BY, Gan KX, et al. Clinical and genetic characteristics of a child with Sotos syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder: A case report. *World J Clin Cases*. 2024;12(22):5131-5139. doi:10.12998/wjcc.v12.i22.5131
182. Yoon SH, Kim GY, Choi GT, Do JT. Organ Abnormalities Caused by Turner Syndrome. *Cells*. 2023;12(10):1365.doi:10.3390/cells12101365
183. Zenker M, Edouard T, Blair JC, Cappa M. Noonan syndrome: improving recognition and diagnosis. *Arch Dis Child*. 2022;107(12):1073-1078. doi:10.1136/archdischild-2021-322858
184. Zhao T, Wu S, Shen Y, et al. Clinical and genetic characterization of 47 Chinese pediatric patients with Pitt-Hopkins syndrome: a retrospective study. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19(1):51. doi:10.1186/s13023-024-03055-7

185. Zimmermann CM, Singh S, Cardakli N, Kraus CL. Ophthalmologic Findings in Children with Neurofibromatosis Type 1. *Neuroophthalmology*. 2024;48(1):19-26. doi:10.1080/01658107.2023.2276189

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, опубліковані у наукових виданнях з індексацією Scopus:

1. Drobchak M, Kitsera N, Kech N, Osadchuk Z, Bondarenko M, Kozovyi R. Neurodevelopmental Manifestations and Birth Defects in Prader-Willi Syndrome: Findings from a Study in Western Ukraine. Biomedical and Pharmacology Journal.2023;16(2):1101-1111. doi: 10.13005/bpj/2690 – (Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, самостійно зібрала частину клінічного матеріалу, провела статистичну обробку даних та аналіз результатів, підготувала матеріал до друку (Scopus)).
2. Чайковська ГС, Дробчак МІ, Акопян ГР, Авраменко ІЮ, Безкоровайна ГМ, Тиркус МЯ, Війтович ІВ. Клінічний випадок рідкісного синдрому Сміт-Магеніса у новонародженої дитини. Клінічна та профілактична медицина. 2014;(6):85-91. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.6.2024.12> - (Особистий внесок:здійснено збір та первинну обробку даних , підготовлено текст статті та оформлено її відповідно до вимог наукового журналу та надано рекомендації щодо практичного використання результатів дослідження).

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

3. Drobchak M, Kech N. Neurodevelopmental Disorders in Children with Hereditary Diseases (Review of Literature, Clinical Case Report). Lviv Clinical Bulletin.2024;2(46):56-62. <https://doi.org/10.25040/lkv2024.02.056> - (Особистий внесок: сформульовано наукову проблему, виконано математичну обробку результатів, підготовлено текст статті та оформлено її до друку).
4. Дробчак М, Кеч Н. Особливості нейророзвиткових порушень у дітей із генетичними хромосомними аномаліями. Львівський клінічний вісник. 2024;3(47):38-43. doi: <https://doi.org/10.25040/lkv2024.03.038> - (Особистий внесок: здійснено теоретичне обґрунтування дослідження, сформульовано

наукову проблему, виконано математичну обробку результатів, підготовлено текст статті та оформлено її відповідно до вимог наукового журналу).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Дробчак МІ, Кеч НР, Лук'яненко НС, Війтович ІВ. Психологічні особливості дітей раннього віку із затримкою психічного розвитку та спектром аутистичних порушень. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "Імуногенетика та імунозалежні репродуктивні втрати". - Львів, Україна, 17 вересня 2020. 77 – 79 с.
6. Дробчак МІ. Спадкова патологія аутизму, діагностика та психологічна характеристика дітей з аутизмом. Матеріали ІІІ національного конгресу паліативної і хоспісної допомоги. - Київ, Україна, 9-10 жовтня 2020 р. (стендова доповідь). - (Особистий внесок: проаналізовано результати дослідження, сформульовано висновки, підготовлено стенд до друку).
7. Дробчак МІ, Кеч НР, Гнатейко ОЗ, Війтович ІВ. Вивчення ступеню затримки психомоторного розвитку у дітей з різноманітною хромосомною патологією. Матеріали міжнародної конференції "Innovative trends in science, practice and education". - Munich, Germany, 22 - 25 лютого 2022 р. 248- 253 с. doi: 10.46299/ISG.2022.I.VII - (Особистий внесок: проведено відбір пацієнтів для психологічної діагностики, проведено аналіз результатів психологічної діагностики, узагальнено отримані результати).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

8. Кеч НР, Гнатейко ОЗ, Лук'яненко НС, Чайковська ГС, Дробчак МІ. Діагностика та лікування екозалежного зобу у дітей. VI international scientific and practical conference "Innovations technologies in science and practice", Haifa, Israel, 15.02-18.02.2022. р. 218-220. doi: 10.46299/ISG.2022.I.VI. - (Особистий внесок: самостійно зібрала частину клінічного матеріалу, провела аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**Основні положення дисертації викладені та обговорені на:**

- науково-практичній конференції з міжнародною участю "Імуногенетика та імунозалежні репродуктивні втрати"(м. Львів, 17 вересня 2020 року, форма участі - публікація тез);
- III національному конгресі паліативної і хоспісної допомоги (Київ, 9-10 жовтня 2020 року, форма участі – стендова доповідь);
- International Conference "Innovative trends in science, practice and education" (м.Мюнхен, Німеччина, 22-25 лютого 2022 року, форма участі - публікація тез);
- VI international scientific and practical conference “Innovations technologies in science and practice” (Хайфа, Ізраїль, 15-18 лютого 2022 року, форма участі - публікація тез);
- практичній конференції з міжнародною участю “Проблеми спадкової і мультифакторної патології”(Київ, 2 травня 2024 року, форма участі – усна доповідь);
- практичній конференції з міжнародною участю “Проблеми спадкової і мультифакторної патології”(Київ, 2 травня 2024 року, форма участі – стендова доповідь).
- науковому симпозіумі “Сучасні методи діагностики та терапії дітей з порушеннями нейророзвитку в структурі орфанних хвороб ””(Київ, 16 квітня 2025року, форма участі – усна доповідь).

ДОДАТОК В

ВИПАДОК З ПРАКТИКИ

В стаціонарі комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Клінічний центр дитячої медицини» «ОХМАТДИТ» діагностовано клінічний випадок рідкісного синдрому Сміт-Магеніса у новонародженої дитини. Хлопчик Н. народилася від першої вагітності (термін гестації 38 тижнів) при пологах шляхом кесаревого розтину у зв'язку з сідничним передлежанням. Новонароджений закричав відразу. Оцінка стану за шкалою Апгар – 8/8 балів. Маса при народженні – 3400 грам. Годування сумішшю з 1-го дня народження. На другий день життя виникла неонатальна жовтяниця, призначено фототерапію. Новонароджений хлопчик виписаний з пологового будинку на 4 добу.

Наступного дня впродовж 12 год відмовлявся від їжі, тому для обстеження та лікування госпіталізований в «Клінічний центр дитячої медицини» «ОХМАТДИТ». При госпіталізації дитини в стаціонар виявлено: гіперстенічна будова тіла; стигми дизембріогенезу – гіпертелоризм, брахіоцефалічний тип черепа; обличчя кругле; очі посаджені глибоко; вушні мушлі деформовані; шия коротка; поперечна долонна складка; шкіра – тепла на дотик, жовтушна, сухвата; видимі слизові – іктеричні; дихання – ослаблене, везикулярне з частотою 36 за хвилину; частота серцевих скорочень – 102 за хвилину; тони серця приглушені; живіт – м'який, незначно здутий; печінка, селезінка – в границях норми.

З анамнезу відомо, що мати дитини має 26 років, вихователька, хворіє хронічним ринітом. Вагітність протікала без особливостей, у першому триместрі вагітності отримувала вітамінний комплекс + фолієву кислоту. У третьому триместрі при плановому УЗД обстеженні плода виявлено ознаки вентрикуломегалії. Пренатально діагностовано ваду серця. Батько – 25 років, не працює, хронічні захворювання заперечує. Батьки проживають в одній

місцевості. Сімейний анамнез щодо вад серця та нейророзвиткових порушень – необтяжений.

Інструментальні дослідження. УЗД внутрішніх органів: патологій на момент огляду не виявлено. Нейросонографія мозку: сонографічні ознаки ізольованого розширення бокових шлуночків на рівні задніх рогів, кіста лівого судинного сплетіння. Скринінг слуху – патології не виявлено. Консультація офтальмолога: зіниці розширені, OD=OS, оптичні середовища прозорі, очне дно – диски зорових нервів блідо-сіруваті, межі розширені. Консультація невролога: неонатальна енцефалопатія, гострий період, синдром пригнічення ЦНС, ізольована дилатація задніх рогів; рекомендовано огляд невролога в динаміці, контроль нейросонографії, консультація лікаря-генетика. Ехо-кардіографія: перимембранозний дефект МШП, відкрите овальне вікно 4 мм.

Лабораторні дослідження. При масовому неонатальному скринінгу патології не виявлено. Група крові: А (II), Rh (+) додатній. При поступленні загальний аналіз крові: еритроцити – $5,58 \cdot 10^{12}$, лейкоцити – $12,81 \cdot 10^9$, тромбоцити – $239 \cdot 10^9$ /л, Hb – 191 г/л, е–4, п–6, с–31, л–59, м–13 %. Біохімічний аналіз крові: глюкоза – 2,0 ммоль/л, АСАТ – 46 од/л, АЛАТ – 26,4 од/л, загальний білок – 56,6 г/л, сечовина – 4,42 ммоль/л, креатинін – 56,2 ммоль/л, білірубін (непрямий) – 214,8 мкм/л, калій – 4,75 ммоль/л, натрій – 137,8 ммоль/л, хлориди – 110,4 ммоль/л.

Імуногенетичне дослідження крові на імуноглобуліни (Ig) TORCH інфекцій матері та дитини: отримано негативний результат IgM та IgG до токсоплазмозу та IgM до герпесу 1/2, позитивний результат IgG до цитомегаловірусу. Показники IgG до цитомегаловірусу перевищували значення у дитини – CMV 29,4 AU/ml, HSV1/2 0,816 COI; у матері – CMV 35,3 AU/ml, HSV1/2 2,99 COI. Дитина отримала лікування ацикловіром.

Дитина лікувалася 14 днів. Підсумковий діагноз дитини при виписці із стаціонару: Основний: гіпоксично-ішемічна енцефалопатія 2-ї стадії, супутні: перимембранозний дефект міжшлуночкової перетинки, відкрите або персистуюче овальне вікно, серцева недостатність. Матері дитині

рекомендовано звернутися на консультацію до лікаря генетика з метою ймовірної діагностики спадкової патології у хлопчика.

У віці 6 місяців при клінічному огляді лікарем-генетиком у хлопчика відмічаються клинодактилія, короткі пальчики обох верхніх кінцівок, шаблеподібна деформація гомілкових кісток, плоскостопість, лімфостаз нижніх кінцівок. При цитогенетичному дослідженні встановлено чоловічий каріотип з інтерстиціальною делецією: 46, XY, del(17)(p11.2p11.2). Для характеристики походження делеції обом батькам було рекомендовано каріотипування батьків, проте хромосомних аномалій не виявлено. Для точного визначення розміру і межі делеції, що є важливим для встановлення клінічного прогнозу хлопчику проведено молекулярно - генетичне тестування методом MLPA ділянки 17p11.2, що підтвердило синдром Сміт-Магеніса.

Отже, синдром Сміта-Магеніса має широкий спектр клінічних проявів (затримка розвитку, когнітивні порушення, поведінкові проблеми, характерні риси обличчя), які можуть перекриватися з іншими генетичними патологіями. Знання про генетичну основу цього синдрому допомагає прогнозувати: інтенсивність когнітивних порушень, можливі соматичні проблеми (сколіоз, апное, порушення слуху тощо), поведінкові особливості (агресія, порушення сну), планування медичної допомоги. Підтверджений діагноз дозволяє розробити індивідуальний план терапії та реабілітації, включаючи лікування соматичних розладів, корекцію поведінкових проблем, роботу з дефектологами та психологами, генетичне консультування сім'ї.

Наведений клінічний випадок новонародженого хлопчика зі встановленим діагнозом синдрому Сміта-Магеніса демонструє важливість комплексної діагностики та планування лікування.

ДОДАТОК Г**Карта спостереження****1. Велика моторика і зорово-рухова координація.**

- долаття перешкод
- тунель – повзання рачкування;
- «ходіння по камінню»;
- м'яч (вміння кидати, ловити);
- стрибки на обох ногах;
- стрибки на одній нозі
- стрибки у довжину
- проби, які підвищують рівень складності координації зорово-рухової (напр.: ракетки ролики, велосипед).

2. Рівновага:

- гойдання (за руки і ноги, в ковдрі);
- комп'ютерне крісло;
- трамплін.

3. Латеризація (основна рука/нога)

- око;
- вухо;
- рука;
- нога

4. Реакція на слух:

- реакція на різні звуки, пошук джерела звуку (прихованих і відкритих, далеких і близьких);
- розпізнавання звуків;
- реакція на стукання предметами, перкусія вух;
- закривання вух;
- Користування предметами, які творять звуки (музичні інструменти, стукання предметами, звукові іграшки);
- розуміння і виконання завдань

5. Зорові реакції:

- ліхтарик;
- зміна світла;
- конвергенція;
- реакція на кольори, розпізнавання кольорів;
- складанки;
- перцепція складних малюнків;
- оглядання книжок

6. Чуттєві реакції:

- реакція на дотик
- реакція на легке потискування
- реакція на міцний масаж – глибокі відчуття;
- реакція на пластилін, фарби круп.

7. Мануальні здібності, графомоторика:

- будування з кубиків, конструктор;

8. Пізнавальні здібності:

- вміння класифікувати, знаходити відмінності;
- співставлення предмета і назви;
- розуміння «причини-наслідку»;
- знання цифр та літер;
- читання;
- загальний рівень функціонування.

9. Мова:

- активна (вимова, артикуляція, вокалізація)
- пасивна (розуміння речень простих і складних).

10. Експресія емоцій, настроїв.**11. Поведінка агресивна й автоагресивна.****12. Стосунки з терапевтом.****13. Наслідування****14. Концентрація уваги:**

- стійкість переключення уваги.

15. Поведінка дитини протягом візиту

- стереотипи;
- дивна поведінка.

ДОДАТОК Д

до наказу МОЗ України
від 12.03.86 р. № 143

ЗАТВЕРДЖУЮ

Керівник КНП "Бродівська ЦМЛ БМР ЛО"

Тимусь М. Я. Керівник установи, в якій впроваджена пропозиція



«27» жовтня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- « Особливості порушеного нейророзвитку у дітей із спадковими недугами»
найменування пропозиції для впровадження
- Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України»,
79000, м. Львів, МСП-169, вул. М. Лисенка, 31 а, Кеч Н.Р.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів
- Джерело інформації: «Порушення нейророзвитку у дітей із спадковими недугами»
Львівський клінічний вісник – 2024.-№2(46).-С.56-62. Дробчак М.І., Кеч Н.Р.,
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с. і т. п.
- Впроваджено в КНП "Бродівська ЦМЛ БМР ЛО"
назва лікувально-профілактичного закладу
- Термін впровадження: з січня 2025 р. по січень 2026 р.
- Загальна кількість спостережень: 165
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впровадила
Особливості порушеного нейророзвитку у дітей із спадковими недугами	35%	30%

- Зауваження, пропозиції: Вважаємо за доцільне урахування особливостей порушеного нейророзвитку у дітей із спадковими недугами

Відповідальний за впровадження:

Автор:

Завідувач відділення епідеміології вродженої і спадкової патології «ДУ ІСП НАМНУ»,
д. м. н., професор

Н. Р. Кеч
посада, підпис, ім'я, прізвище

Роб.: 8 032 276 54 99, 8 032 275 21 22

до наказу МОЗ України
від 12.03.86 р. № 143

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри пропедевтики педіатрії та
медичної генетики ЛНМУ

Личковська О.Л.

(керівник установи, який впроваджує
пропозицію)

М.П.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. « Особливості порушеного нейророзвитку у дітей із спадковими недугами»
найменування пропозиції для впровадження
2. Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України»,
79000, м. Львів, МСП-169, вул. М. Лисенка, 31 а, Кеч Н.Р.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів
3. Джерело інформації: «Порушення нейророзвитку у дітей із спадковими недугами»
Львівський клінічний вісник – 2024.-№2(46).-С.56-62. Дробчак М.І., Кеч Н.Р.,
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с. і т. п.
4. Впроваджено в центрі дитячої медицини «ОХМД»
назва лікувально-профілактичного закладу
5. Термін впровадження: з січня 2025 р. по січень 2026 р.
6. Загальна кількість спостережень: 165
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впровадила
Особливості порушеного нейророзвитку у дітей із спадковими недугами	35%	30%

8. Зауваження, пропозиції: Вважаємо за доцільне урахування особливостей порушеного нейророзвитку у дітей із спадковими недугами

Відповідальний за впровадження:

Автор:

Завідувач відділення епідеміології вродженої і
спадкової патології «ДУ ІСП НАМНУ»,

д. м. н., професор

Н. Р. Кеч

посада, підпис, ім'я, прізвище

Роб.: 8 032 276 54 99, 8 032 275 21 22

до наказу МОЗ України
від 12.03.86 р. № 143

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач ММГЦ ДУ "ІСП НАМНУ"
Гельнер Н.В.
керівник установи, в якій впроваджена
патологічна пропозиція
НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК
України
«27» жовтня 2024 р.

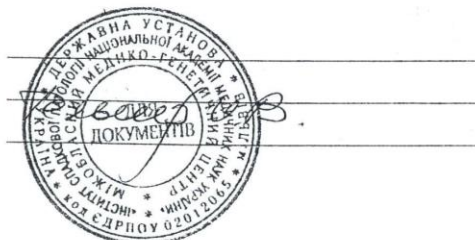
АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- « Особливості порушеного нейророзвитку у дітей із спадковими недугами»
найменування пропозиції для впровадження
- Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України»,
79000, м. Львів, МСП-169, вул. М. Лисенка, 31 а, Кеч Н.Р.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів
- Джерело інформації: «Порушення нейророзвитку у дітей із спадковими недугами»
Львівський клінічний вісник – 2024.-№2(46).-С.56-62. Дробчак М.І., Кеч Н.Р.,
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с. і т. п.
- Впроваджено в ММГЦ ДУ "ІСП НАМНУ"
назва лікувально-профілактичного закладу
- Термін впровадження: з січня 2025 р. по січень 2026 р.
- Загальна кількість спостережень: 165
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впровадила
Особливості порушеного нейророзвитку у дітей із спадковими недугами	35%	30%

- Зауваження, пропозиції: Вважаємо за доцільне урахування особливостей порушеного нейророзвитку у дітей із спадковими недугами

Відповідальний за впровадження:



Автор:

Завідувач відділення епідеміології вродженої і спадкової патології «ДУ ІСП НАМНУ»,

д. м. н., професор

Н. Р. Кеч

посада, підпис, ім'я, прізвище

Роб. 8 032 276 54 99, 8 032 275 21 22