

©Т. А. Ковальчук

Тернопільський національний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

## СИРОВАТКОВІ КОНЦЕНТРАЦІЇ ПІРИДОКСИНУ, ФОЛІЄВОЇ КИСЛОТИ, КОБАЛАМІНУ ТА ГОМОЦИСТЕЇНУ В ДІТЕЙ ІЗ СИНКОПЕ ВНАСЛІДОК ОРТОСТАТИЧНОЇ ГІПОТЕНЗІЇ

**Мета дослідження** – вивчити показники піридоксину (вітамін В<sub>6</sub>), фолієвої кислоти (вітамін В<sub>9</sub>), кобаламіну (вітамін В<sub>12</sub>) та гомоцистеїну у дітей із СВОГ, а також дослідити взаємозв'язки між ними та основними параметрами синкопе.

**Матеріали та методи.** Обстежено 46 дітей віком 8–17 років: 23 пацієнти з діагнозом синкопе внаслідок ортостатичної гіпотензії та 23 відносно здорові дитини аналогічного віку. Для діагностики синкопе внаслідок ортостатичної гіпотензії використовували діагностичні критерії Європейського товариства кардіологів (2018). Сироваткові рівні піридоксину, фолієвої кислоти, кобаламіну та гомоцистеїну вимірювали методом кількісного імуноферментного аналізу. Холтерівське моніторування ЕКГ та добове моніторування артеріального тиску були виконані дітям обох груп.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз вітамінного складу крові у групі синкопе внаслідок ортостатичної гіпотензії дозволив виявити низькі рівні піридоксину ( $11,3 \pm 1,3$ ;  $16,1 \pm 1,2$  мкг/л;  $p=0,04$ ) та кобаламіну ( $293,0 \pm 19,4$ ;  $447,3 \pm 22,7$  нг/л;  $p=0,000001$ ), високі показники гомоцистеїну ( $4,2 \pm 0,9$ ;  $7,8 \pm 0,4$  мкмоль/л;  $p=0,000001$ ) порівняно зі здоровими респондентами. Також у дітей із синкопе внаслідок ортостатичної гіпотензії частіше ( $p<0,05$ ) реєстрували субоптимальний статус (26,1%) та дефіцит піридоксину (17,4%), дефіцит фолатів (39,1 %), субоптимальний статус кобаламіну (52,2 %) та гіпергомоцистеїнемію (59,1 %). Зниження показника кобаламіну супроводжувалося зниженням частоти пульсу впродовж майже всього часу тесту активного ортостаза. Зростання рівнів сироваткового гомоцистеїну характеризувалося підвищенням нічного систолічного артеріального тиску, варіабельності артеріального тиску, індексу часу гіпертензії та індексу площі під графіком для систолічного та діастолічного АТ ( $p<0,05$ ) за результатами добового моніторування артеріального тиску.

**Висновки.** У дітей із діагнозом синкопе внаслідок ортостатичної гіпотензії спостерігаються знижені показники піридоксину та кобаламіну на фоні зростання рівня гомоцистеїну в сироватці крові. Хоча показник фолатів у хворих та здорових дітей не відрізнявся, все ж у групі синкопе внаслідок ортостатичної гіпотензії достовірно частіше спостерігали дефіцит фолієвої кислоти.

**Ключові слова:** піридоксин; фолати; кобаламін; гомоцистеїн; синкопе внаслідок ортостатичної гіпотензії; діти.

T. A. Kovalchuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

### SERUM CONCENTRATIONS OF PYRIDOXINE, FOLIC ACID, COBALAMIN, AND HOMOCYSTEIN IN CHILDREN WITH SYNCOPE DUE TO ORTHOSTATIC HYPOTENSION

**The aim of the study** – to study pyridoxine, folic acid, cobalamin, and homocysteine concentrations in children with syncope due to OH, as well as to investigate the relationships between them and the main clinical and laboratory indicators of syncope.

**Materials and Methods.** 46 children aged 8–17 years were examined: 23 patients with the diagnosis of syncope due to OH and 23 relatively healthy children. Diagnostic criteria of the European Society of Cardiology (2018) were used for the diagnosis of syncope due to OH. Serum levels of pyridoxine, folic acid, cobalamin, and homocysteine were measured by quantitative enzyme-linked immunosorbent assay. ECG Holter monitoring and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring were performed for both groups of children.

**Results and Discussion.** Analysis of the vitamin blood composition in the group of syncope due to OH revealed low levels of pyridoxine ( $11.3 \pm 1.3$ ;  $16.1 \pm 1.2$   $\mu\text{g/l}$ ;  $p=0.04$ ) and cobalamin ( $293.0 \pm 19.4$ ;  $447.3 \pm 22.7$   $\text{ng/l}$ ;  $p=0.000001$ ), high levels of homocysteine ( $4.2 \pm 0.9$ ;  $7.8 \pm 0.4$   $\mu\text{mol/l}$ ;  $p=0.000001$ ) compared to healthy respondents. Also, in children with syncope due to OH was more frequently ( $p<0.05$ ) registered suboptimal pyridoxine status (26.1 %), pyridoxine deficiency (17.4 %), folate deficiency (39.1 %), suboptimal cobalamin status (52.2 %), and hyperhomocysteinemia (59.1 %). A decrease in the serum cobalamin concentration was accompanied by a decrease in the pulse rate during almost the entire time of the active orthostatic test. Moreover, an increase in serum homocysteine levels was characterized by an increase night systolic blood pressure (BP), BP variability, hypertensive time index, and area under the curve for the systolic and diastolic BP ( $p<0.05$ ) based on 24-hour BP readings.

**Conclusions.** Reduced levels of pyridoxine and cobalamin, and increased levels of homocysteine are observed in the serum of children with syncope due to OH. Although the level of folates in syncope and healthy children did not differ, folic acid deficiency was significantly more frequent in the group of syncope due to OH. Prospects for further research consist in a more detailed study of the vitamin blood composition in children with various types of syncope in order to better understand the pathogenesis of fainting and to optimize treatment and prevention measures.

**Key words:** pyridoxine; folates, cobalamin; homocysteine; syncope due to orthostatic hypotension; children.

**ВСТУП.** Синкопе внаслідок ортостатичної гіпотензії (СВОГ) належить до втрати свідомості, спричиненої артеріальною гіпотензією як прояву слабкої фізіологічної реакції на перехід тіла у вертикальне положення [1]. Така зміна положення тіла в нормі супроводжується раптовим скидом крові з грудної клітки до черевної порожнини і нижніх кінцівок та призводить до зменшення венозного повернення й серцевого викиду. Компенсаторні механізми в ортостазі полягають у активації симпатичної нервової системи, в результаті чого підвищується тонус судин нижньої частини тіла та зменшується їхня ємність [2]. Однак якщо у дитини є дисбаланс вегетативної нервової системи, що характеризується недостатністю вазоконстрикторної функції симпатичної нервової системи в ортостазі, цього може не відбутися. В результаті виникне ортостатична гіпотензія (ОГ) з синкопальним станом [3, 4]. Артеріальна гіпотензія також може посилюватися венозним накопиченням під час фізичних вправ, після приймання їжі або тривалого перебування у положенні лежачи [5]. Діагностичні критерії ОГ визначені клінічною настановою Європейського товариства кардіологів 2018 року перегляду [6].

Оскільки ОГ є одним із ключових проявів вегетативної дисфункції [7], вивчення патогенезу дисбалансу автономної нервової системи допоможе краще розуміти механізми розвитку СВОГ та удосконалити лікувально-профілактичні заходи. В останні роки все більше наукових досліджень звертають увагу на роль дефіциту вітамінів групи В у розвитку вегетативних дисфункцій та синкопе. Так, Ganjehi L. et al. показали, що дефіцит вітаміну В<sub>12</sub> може викликати ортостатичну гіпотензію та синкопе, які можна корегувати призначенням препаратів вітаміну В<sub>12</sub> [8]. У іншому дослідженні застосування біологічних добавок вітаміну В<sub>12</sub> дорослим пацієнтам із вазовагальними синкопе та дефіцитом вітаміну В<sub>12</sub> супроводжувалося значним покращенням симптомів вже через 1 та 6 місяців спостереження [9]. До того ж, дефіцит вітаміну В<sub>12</sub> у дітей з синдромом постуральної ортостатичної тахікардії (СПОТ) може призводити до дисфункції барорецепторів симпатичної нервової системи [10]. Інші дослідження звертають увагу на те, що такі захворювання, як вазовагальні синкопе та СПОТ, в основі яких лежить розвиток вегетативної дисфункції, у дітей часто-густо асоціюються з дефіцитом вітаміну В<sub>6</sub> [11] та гіпергомоцистеїнемією [11, 12].

Проведені дослідження в галузі вивчення вітамінів групи В та гомоцистеїну у пацієнтів із СВОГ є досить обмеженими і стосуються головним чином дорослих пацієнтів.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – вивчити показники піридоксину (вітамін В<sub>6</sub>), фолієвої кислоти (вітамін В<sub>9</sub>), кобаламіну (вітамін В<sub>12</sub>) та гомоцистеїну у дітей із СВОГ, а також дослідити взаємозв'язки між ними та основними параметрами синкопе.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** У дослідженні взяли участь 46 дітей віком 8–17 років: 23 пацієнти з діагнозом СВОГ та 23 відносно здорові дитини аналогічного віку, які склали контрольну групу. Для діагностики СВОГ використовували діагностичні критерії Європейського товариства кардіологів (2018) [6]. Усім дітям було проведено детальний збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження, у т. ч. тест активного ортостазу відповідно до протоколу, розробленого Н. Такака et al. [13], електрокардіографію

(ЕКГ) у 12 відведеннях, ехокардіографію, електроенцефалографію (ЕЕГ). Пацієнтів із проявами транзиторної втрати свідомості внаслідок травми голови було вилучено з дослідження. До того ж, пацієнтів із синкопе оглянули окуліст, невролог і кардіолог.

Усі респонденти брали участь у дослідженні лише після підписання інформованої згоди дітьми та їх батьками. У роботі дотримано етичні принципи щодо людей, які виступають суб'єктами дослідження, з урахуванням основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, у яких людина виступає їх об'єктом (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, 2000, 2008), Конвенції Ради Європи про права людини й біомедицину (2007).

Критерії включення в групу СВОГ [6]:

1. Епізод синкопе виник під час вставання або відразу після вставання та/або тривалого стояння.

2. Ортостатична гіпотензія впродовж перших 3-х хв тесту активного ортостазу – падіння систолічного артеріального тиску (САТ)  $\geq 20$  мм рт. ст. або діастолічного артеріального тиску (ДАТ)  $\geq 10$  мм рт. ст. від вихідних значень, або зниження САТ до  $< 90$  мм рт. ст., що відтворює спонтанні симптоми.

3. Принаймні один епізод синкопе впродовж останнього місяця.

4. Відсутність структурних захворювань серця, порушень серцевого ритму та провідності, які можуть супроводжуватися непритомністю.

5. Нормальні показники ЕЕГ.

6. Відсутність іншої очевидної етіології синкопе.

Критерії включення в контрольну групу:

1. Відсутність епізодів втрати свідомості в анамнезі.

2. Нормальні результати клінічного обстеження, загальних аналізів крові та сечі.

3. Фізіологічна реакція організму у відповідь на проведення тесту активного ортостазу.

Критерії виключення для обох груп:

1. Батьки та діти відмовилися підписати інформовану згоду на участь у дослідженні.

2. Приймання препаратів вітамінів групи В впродовж останнього року.

Будь-які інші гострі або хронічні захворювання, включно надмірну масу тіла та ожиріння, артеріальну гіпертензію, анемію.

Кожному учаснику дослідження, який відповідав критеріям включення, з літкової вени було відібрано зразок крові у кількості 5 мл у період з 08.00 до 11.00 години ранку натще. Впродовж 30 хв отриману кров центрифугували зі швидкістю 3000 об/хв протягом 3–5 хв. Усі зразки сироватки були заморожені при  $-80^{\circ}\text{C}$  протягом 20 місяців до проведення аналізу. Сироваткові рівні піридоксину, фолієвої кислоти, кобаламіну та гомоцистеїну вимірювали методом кількісного імуноферментного аналізу (ІФА) згідно з інструкцією виробника на базі науково-клінічної лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського. Для визначення піридоксину використовували тест-систему Elabscience Biotechnology Inc. (США), фолієвої кислоти та кобаламіну – тест-систему Monobind Inc. (США), гомоцистеїну – тест-систему Axis-Shield Diagnostics LTD (Великобританія). Критерії оцінки статусу вітамінів В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub> та В<sub>12</sub> відображено в таблиці 1.

Таблиця 1. Критерії оцінки вітамінного статусу в обстежених дітей

| Вітамінний статус     | Концентрація вітаміну у сироватці крові |                             |                                  |
|-----------------------|---|-----------------------------|----------------------------------|
|                       | вітамін B <sub>6</sub> [14]             | вітамін B <sub>9</sub> [15] | вітамін B <sub>12</sub> [10, 15] |
| Оптимальний статус    | >7,41 мкг/л<br>(>30 нмоль/л)            | >4,5 мкг/л                  | >300 нг/л                        |
| Субоптимальний статус | 7,41-4,94 мкг/л<br>(30-20 нмоль/л)      | 3-4,5 мкг/л                 | 200-300 нг/л                     |
| Дефіцит               | <4,94 мкг/л<br>(< 20 нмоль/л)           | <3 мкг/л                    | <200 нг/л                        |

Гіпергомоцистеїнемію визначали як сироватковий гоцистеїн вище 95-го перцентилля для відповідного віку пацієнта [16].

Холтеровське моніторування ЕКГ (ХМЕКГ) дітям основної та контрольної груп виконували впродовж 24 год звичного функціонування за допомогою триканального добового монітору електрокардіосигналів SDM3 (Україна). Після мануального видалення із запису усіх артефактів аналіз основних показників моніторингу здійснювали з використанням програмного забезпечення (Ver 8.4.013). Досліджували як часові, так і частотні характеристики варіабельності серцевого ритму (BCP).

Добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) проводили за допомогою осцилометричного монітору ВАТ41-2 (Україна) протягом 24 годин звичного функціонування з використанням манжети відповідного розміру. Інтерпретацію показників ДМАТ виконували із врахуванням рекомендацій Європейського товариства гіпертензії 2014 року [17].

Статистичний аналіз результатів дослідження виконували з використанням статистичного пакета програми SPSS 12.0 для Windows. Для цього попередньо було здійснено дослідження груп на нормальність розподілу з проведенням аналізу ексцесу й асиметрії, тестів Колгоровова – Смирнова та Шапіро – Уїлка, а також аналізу гістограм та нормограм розподілу. Результати кількісних (безперервних) вимірювань для даних з нормальним розподілом представлені як середнє арифметичне (M) ± середнє квадратичне відхилення (m). Кількісні показники, які

за характеристикою розподілу відрізнялися від нормального, були подані у вигляді Me (25 %; 75 %), де Me – медіана, 25 % – перший квартиль (25-й перцентиль), 75 % – третій квартиль (75-й перцентиль). Результати якісних вимірювань були відображені у вигляді числа (n) та відсотків (%). Оцінку відмінностей між двома незалежними вибірками з нормальним розподілом даних виконували за допомогою t-критерію Стюдента. Для порівняння двох груп даних з розподілом, який відрізнявся від нормального, використовували U-критерій Мана – Уїтні. Зіставлення частотних характеристик якісних показників здійснювали з використанням критерію χ<sup>2</sup>. Значимість відмінностей брали за вірогідну при p<0,05. Для з'ясування зв'язку між досліджуваними показниками проводили кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнта рангової кореляції Спірмена.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.**

За даними таблиці 2, пацієнти обох груп за критеріями віку, статі, показників індексу маси тіла (ІМТ), еритроцитів та гемоглобіну крові між собою не відрізнялися (p>0,05). Аналіз вітамінного складу крові дав змогу виявити достовірно низькі рівні піридоксину та кобаламіну у групі СВОГ порівняно зі здоровими респондентами. При цьому жодних достовірних відмінностей у сироваткових концентраціях фолієвої кислоти між двома групами дітей виявлено не було. Однак вивчення статусу фолієвої кислоти показало статистично значиме переважання дефіциту фолієвої кислоти у пацієнтів із синкопе в анамнезі (табл. 3). Також у групі СВОГ достовірно частіше реєстрували

Таблиця 2. Демографічні та клінічні показники обстежених груп пацієнтів

| Показник                            | Група СВОГ, n=23     | Контрольна група, n=23 | p             |
|-------------------------------------|----------------------|------------------------|---------------|
| Вік, роки                           | 14,8±0,5             | 13,7±0,5               | 0,0565        |
| Хлопці/дівчата, n                   | 14/9                 | 10/13                  | 0,2377        |
| ІМТ, кг/м <sup>2</sup>              | 19,1 (17,8; 21,0)    | 18,9 (16,8; 20,8)      | 0,5635        |
| Вік на момент першого синкопе, роки | 13,0 (10,5; 15,5)    | -                      | -             |
| Кількість синкопе за життя, n       | 3,5 (2,0; 7,7)       | -                      | -             |
| Еритроцити, x10 <sup>12</sup> /л    | 4,9 (4,3; 5,3)       | 4,2 (4,1; 5,0)         | 0,0799        |
| Гемоглобін, г/л                     | 138,4 (122,0; 147,0) | 131,5 (124,0; 141,5)   | 0,2713        |
| Піридоксин, мкг/л                   | 11,3±1,3             | 16,1±1,2               | <b>0,0410</b> |
| Фолати, мкг/л                       | 3,9±0,4              | 4,7±0,4                | 0,2269        |
| Кобаламін, нг/л                     | 293,0±19,4           | 447,3±22,7             | <b>0,0000</b> |
| Гоцистеїн, мкмоль/л                 | 14,2±0,9             | 7,8±0,4                | 0,0000        |

Таблиця 3. Статус піридоксину, фолієвої кислоти, кобаламіну та гомоцистеїну в сироватці дітей із синкопе внаслідок ортостатичної гіпотензії

| Статус показника       | Група СВОГ |      | Контрольна група |       | χ <sup>2</sup> | p      |
|------------------------|------------|------|------------------|-------|----------------|--------|
|                        | n          | %    | n                | %     |                |        |
| <i>Піридоксин</i>      |            |      |                  |       |                |        |
| Оптимальний статус     | 13         | 56,5 | 23               | 100,0 | 12,78          | 0,0004 |
| Субоптимальний статус  | 6          | 26,1 | 0                | 0,0   | 6,90           | 0,0086 |
| Дефіцит                | 4          | 17,4 | 0                | 0,0   | 4,38           | 0,0364 |
| <i>Фолієва кислота</i> |            |      |                  |       |                |        |
| Оптимальний статус     | 10         | 43,5 | 10               | 43,5  | 0,00           | 1,0000 |
| Субоптимальний статус  | 4          | 17,4 | 12               | 52,2  | 6,13           | 0,0133 |
| Дефіцит                | 9          | 39,1 | 1                | 4,3   | 8,18           | 0,0042 |
| <i>Кобаламін</i>       |            |      |                  |       |                |        |
| Оптимальний статус     | 8          | 34,8 | 23               | 100,0 | 22,26          | 0,0000 |
| Субоптимальний статус  | 12         | 52,2 | 0                | 0,0   | 16,24          | 0,0001 |
| Дефіцит                | 3          | 13,0 | 0                | 0,0   | 3,21           | 0,0732 |
| <i>Гомоцистеїн</i>     |            |      |                  |       |                |        |
| Оптимальний статус     | 9          | 40,9 | 22               | 95,7  | 15,72          | 0,0001 |
| Гіпергомоцистеїнемія   | 13         | 59,1 | 1                | 4,3   | 9,28           | 0,0023 |

субоптимальний статус та дефіцит вітаміну В<sub>6</sub>, субоптимальний статус вітаміну В<sub>12</sub>.

Вітамін В<sub>12</sub> відіграє вкрай важливу роль у розвитку нейронів людини, оскільки він життєво необхідний для синтезу ДНК, метаболізму нейромедіаторів, реакцій метилювання та циклу гомоцистеїн-метіонін [18]. У проведених раніше наукових дослідженнях уже повідомлялося про розвиток ОГ у пацієнтів з дефіцитом кобаламіну [8–10], однак сьогодні до кінця незрозумілими залишаються механізми порушення гемодинаміки та вегетативної нервової системи у дітей із дефіцитом вітаміну В<sub>12</sub>. Weitzke M. et al. спостерігали порушену реакцію спектральних індексів симпатичної активації та вагусного відведення, а також змінену модуляцію чутливості барорефлексу під час тесту пасивного ортостазу (тілт-тесту), що свідчить про комплексну модифікацію діяльності нервової системи у пацієнтів з дефіцитом кобаламіну та є зіставним зі змінами, які спостерігаються у хворих на цукровий діабет з проявами вегетативної нейропатії [19]. Oner T. et al. виявили та описали дисфункцію барорецепторів симпатичної нервової системи як можливий прояв дефіциту вітаміну В<sub>12</sub> [10].

Існують лише поодинокі наукові повідомлення щодо впливу дефіциту піридоксину на розвиток вегетативних дисфункцій [20, 21]. При цьому жодні дослідження з вивчення можливих взаємозв'язків між дефіцитом вітаміну В<sub>6</sub> та ОГ до сьогодні не проводилися. У роботах, присвячених вивченню показників фолієвої кислоти у крові дітей із вазовагальними синкопе, не було виявлено зниження фолатів порівняно зі здоровими респондентами [22]. У даному дослідженні були отримані аналогічні результати. Очевидно, вони пов'язані із доволі значним поширенням недостатності та дефіциту вітаміну В<sub>6</sub> серед здорового населення (56,5 % у даному дослідженні) на фоні відсутності національних програм фортифікації продуктів харчування фолієвою кислотою.

Порівняно з контрольною групою, у дітей із СВОГ спостерігали підвищені рівні гомоцистеїну (табл. 2). Дослідження перцентильного розподілу гомоцистеїну ≥95 перцентилей відповідно до віку дитини дозволило діагностувати гіпергомоцистеїнемію у понад половини пацієнтів із синкопе (табл. 3). Гомоцистеїн є значущим біомаркером загального стану здоров'я. Хоча достеменно невідомо чи є гомоцистеїн індикатором, чи етіологічним фактором ряду захворювань, існує прямий зв'язок між його підвищеними рівнями в плазмі натщесерце та кількома патологічними станами, включно захворювання кісток, нейродегенеративні хвороби, ниркову недостатність, когнітивні порушення, природжені вади розвитку, серцево-судинні та цереброваскулярні захворювання [23]. Зростання показника гомоцистеїну у плазмі крові лінійно корелює з розладами вегетативної нервової функції серця [24]. Li Y. et al. також виявили підвищений рівень гомоцистеїну у дітей із СПОТ, який позитивно корелював із тяжкістю симптомів. Отримані дані дали змогу авторам припустити можливу участь гомоцистеїну у патогенезі СПОТ [12]. Проведені раніше дослідження вже показали, що фолієва кислота та вітамін В<sub>12</sub> зменшують ризик серцево-судинних захворювань шляхом зниження рівня гомоцистеїну [25]. Це забезпечує новий підхід до ефективного лікування симптомів синкопе у дітей із гіпергомоцистеїнемією, що потребує подальшого вивчення. Дослідження з вивчення показника гомоцистеїну у дітей із СВОГ досі не проводили.

У таблиці 4 подано результати кореляційного аналізу рівнів піридоксину, фолієвої кислоти, кобаламіну, гомоцистеїну та ЧП, САТ, ДАТ в положенні лежачи та на 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 10-й хвилинах тесту активного ортостазу. Зниження вітаміну В<sub>12</sub> супроводжувалося зниженням ЧП впродовж майже всього часу активного ортостазу.

Таблиця 4. Кореляційна матриця показників тесту активного ортостазу та піридоксину, фолієвої кислоти, кобаламіну і гомоцистеїну сироватки крові

| Показник                            | Піридоксин | Фолієва кислота | Кобаламін | Гомоцистеїн |
|-------------------------------------|------------|-----------------|-----------|-------------|
| <i>У положенні лежачи</i>           |            |                 |           |             |
| ЧП, уд. за хв                       | 0,07       | -0,04           | 0,45*     | 0,37        |
| САТ, мм рт. ст.                     | 0,09       | 0,06            | 0,33      | 0,33        |
| ДАТ, мм рт. ст.                     | 0,13       | 0,10            | 0,36      | 0,25        |
| Час відновлення вихідного АТ, за с  | 0,13       | -0,30           | -0,08     | -0,06       |
| <i>1-ша хв активного ортостазу</i>  |            |                 |           |             |
| ЧП, уд. за хв                       | 0,30       | -0,06           | 0,46*     | 0,35        |
| САТ, мм рт. ст.                     | 0,04       | -0,02           | 0,25      | 0,18        |
| ДАТ, мм рт. ст.                     | 0,12       | -0,14           | 0,23      | 0,35        |
| <i>3-тя хв активного ортостазу</i>  |            |                 |           |             |
| ЧП, уд. за хв                       | 0,25       | 0,01            | 0,45*     | 0,30        |
| САТ, мм рт. ст.                     | -0,03      | -0,13           | 0,14      | 0,20        |
| ДАТ, мм рт. ст.                     | -0,01      | -0,19           | 0,10      | 0,21        |
| <i>5-та хв активного ортостазу</i>  |            |                 |           |             |
| ЧП, уд. за хв                       | 0,17       | -0,02           | 0,37      | 0,32        |
| САТ, мм рт. ст.                     | -0,09      | -0,03           | 0,15      | 0,34        |
| ДАТ, мм рт. ст.                     | 0,12       | -0,01           | 0,10      | 0,37        |
| <i>7-ма хв активного ортостазу</i>  |            |                 |           |             |
| ЧП, уд. за хв                       | 0,27       | 0,00            | 0,49*     | 0,22        |
| САТ, мм рт. ст.                     | -0,11      | -0,08           | 0,13      | 0,37        |
| ДАТ, мм рт. ст.                     | 0,12       | -0,01           | 0,04      | 0,25        |
| <i>10-та хв активного ортостазу</i> |            |                 |           |             |
| ЧП, уд. за хв                       | 0,13       | 0,05            | 0,48*     | 0,29        |
| САТ, мм рт. ст.                     | -0,14      | -0,23           | 0,12      | 0,33        |
| ДАТ, мм рт. ст.                     | 0,22       | 0,05            | 0,09      | 0,28        |

Примітка. \* – достовірність кореляційного зв'язку  $p < 0,05$ .

Побудова кореляційної моделі показників ХМЕКГ та вітамінного складу крові у групі СВОГ виявила наступні особливості. Рівень фолієвої кислоти у сироватці крові позитивно корелював з показником циркадного індексу ( $r = 0,39$ ;  $p = 0,04$ ), середнім добовим значенням інтервалу QTc ( $r = 0,50$ ;  $p = 0,007$ ). Сироваткова концентрація кобаламіну корелювала з середньою добовою ЧСС ( $r = 0,57$ ;  $p = 0,002$ ), відсотком епізодів брадикардій впродовж доби

( $r = -0,39$ ;  $p = 0,04$ ), середнім добовим значенням інтервалів PQ ( $r = 0,68$ ;  $p = 0,0005$ ) та QTc ( $r = 0,43$ ;  $p = 0,03$ ). Жодних взаємозв'язків між піридоксином, фолатами, кобаламіном, гомоцистеїном та показниками варіабельності серцевого ритму у дітей із синкопе виявлено не було ( $p > 0,05$ ). Однак, за даними ДМАТ, зростання рівнів сироваткового гомоцистеїну супроводжувалося підвищенням нічного САТ, варіабельності АТ, індексу часу гіпертензії та індексу площі під графіком для САТ і ДАТ (табл. 5).

Таблиця 5. Кореляційний аналіз піридоксину, фолієвої кислоти, кобаламіну і гомоцистеїну сироватки крові та показників ДМАТ

| Показник                                       | Піридоксин | Фолієва кислота | Кобаламін | Гомоцистеїн |
|--|------------|-----------------|-----------|-------------|
| Нічний САТ вище норми, %                       | -0,14      | -0,28           | 0,12      | 0,47*       |
| Нічна ЧСС, уд. за хв                           | 0,14       | 0,02            | 0,44*     | 0,13        |
| Варіабельність АТ для добового САТ, мм рт. ст. | -0,13      | -0,00           | -0,08     | 0,48*       |
| Варіабельність АТ для добового ДАТ, мм рт. ст. | 0,00       | -0,01           | 0,03      | 0,54*       |
| Варіабельність АТ для денного ДАТ, мм рт. ст.  | -0,14      | -0,14           | -0,05     | 0,50*       |
| Варіабельність АТ для нічного САТ, мм рт. ст.  | -0,30      | -0,20           | -0,15     | 0,56*       |

Продовження табл. 5

| Показник  | Піридоксин | Фолієва кислота | Кобаламін | Гомоцистеїн |
|---|------------|-----------------|-----------|-------------|
| Індекс часу гіпертензії для добового САТ, %                     | -0,07      | -0,08           | 0,07      | 0,54*       |
| Індекс часу гіпертензії для денного ДАТ, %                      | -0,33      | -0,20           | 0,13      | 0,58*       |
| Індекс часу гіпертензії для нічного САТ, %                      | -0,22      | -0,22           | 0,05      | 0,57*       |
| Індекс площі під графіком для добового САТ, мм рт. ст.*год/добу | -0,07      | -0,12           | 0,09      | 0,53*       |
| Індекс площі під графіком для денного ДАТ, мм рт. ст.*год/добу  | -0,14      | -0,12           | -0,02     | 0,65*       |
| Індекс площі під графіком для нічного САТ, мм рт. ст.*год/добу  | -0,19      | -0,25           | 0,04      | 0,53*       |

Примітка. \* – достовірність кореляційного зв'язку  $p < 0,05$ .

**ВИСНОВКИ.** 1. У дітей із СВОГ спостерігається зниження рівнів піридоксину та кобаламіну на фоні зростання показника гомоцистеїну в сироватці крові порівняно зі здоровими респондентами.

2. Хоча показник фолатів у хворих та здорових дітей не відрізнявся, все ж у групі СВОГ достовірно частіше реєстрували дефіцит фолієвої кислоти.

3. Отримані результати свідчать про можливу роль дефіциту окремих вітамінів групи В та гомоцистеїну у

патогенезі ОГ та обґрунтовують необхідність пошуку нових методів лікування та профілактики повторних епізодів СВОГ.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ** полягають у детальнішому вивченні вітамінного складу крові у дітей із різними видами синкопе з метою кращого розуміння патогенезу непритомності та оптимізації лікувально-профілактичних заходів.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Orthostatic hypotension as cause of syncope in patients older than 65 years admitted to emergency departments for transient loss of consciousness / C. Mussi, A. Ungar, G. Salvioli [et al.] // *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences.* – 2009. – No. 64 (7). – P. 801–806.
2. Momodu I. I. Orthostatic Syncope / I. I. Momodu, C. N. Okafor // *In StatPearls.* – 2022. – StatPearls Publishing.
3. Марушко Т. В. Синкопальні стани у дітей / Т. В. Марушко // *Дитячий лікар.* – 2017. – Т. 5–6, № 56–57. – С. 11–18.
4. Orthostatic hypotension: From pathophysiology to clinical applications and therapeutic considerations / N. Magkas, C. Tsioufis, C. Thomopoulos [et al.] // *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.).* – 2019. – No. 21 (5). – P. 546–554.
5. Effects of meal ingestion on blood pressure and regional hemodynamic responses after exercise / M. Y. Endo, C. Fujihara, A. Miura [et al.] // *Journal of applied physiology.* – 2016. – No. 120 (11). – P. 1343–1348.
6. ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope / M. Brignole, A. Moya, F. J. Lange [et al.] // *European Heart Journal.* – 2018. – Vol. 39, No. 21. – P. 1883–1948.
7. Ricci F. Orthostatic Hypotension: Epidemiology, Prognosis, and Treatment / F. Ricci, R. De Caterina, A. Fedorowski // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2015. – No. 66 (7). – P. 848–860.
8. Orthostatic hypotension as a manifestation of vitamin B12 deficiency / L. Ganjehei, A. Massumi, M. Razavi, J. M. Wilson // *Texas Heart Institute journal.* – 2012. – No. 39 (5). – P. 722–723.
9. To Study Vitamin B12 Deficiency and Response to Treatment in Patients Presenting With Vasovagal Syncope / S. Parekh, B. K. S. Sastry, C. Narasimhan, H. Arora // *Open Access Journal of Cardiology.* – 2018. – Vol. 2, No. 5. – P. 1–10.
10. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and vitamin B12 deficiency in adolescents / T. Oner, B. Guven, V. Tavli [et al.] // *Pediatrics.* – 2014. – No. 133 (1). – P. e138–e142.
11. Kovalchuk T. Serum pyridoxine, folate, cobalamin, and homocysteine levels in children presenting with vasovagal syncope / T. Kovalchuk, O. Boyarchuk // *Cardiology in the Young.* – 2021. – No. 32 (5). – P. 762–768.
12. Plasma Homocysteine Level in Children with Postural Tachycardia Syndrome / Y. Li, B. He, H. Li [et al.] // *Frontiers in pediatrics.* – 2018. – No. 6. – P. 375.
13. Japanese clinical guidelines for juvenile orthostatic dysregulation version 1 / H. Tanaka, Y. Fujita, Y. Takenaka [et al.] // *Pediatr. Int.* – 2009. – No. 51. – P. 169–179.
14. Stover P. J. Vitamin B-6 / P. J. Stover, M. S. Field // *Advances in Nutrition.* – 2015. – No. 6 (1). – P. 132–133.
15. Devalia V. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders / V. Devalia, M.S. Hamilton, A. M. Molloy // *Br. J. Haematol.* – 2014. – No. 166 (4). – P. 496–513.
16. Total Homocysteine, Folate, and Cobalamin, and Their Relation to Genetic Polymorphisms, Lifestyle and Body Mass Index in Healthy Children and Adolescents / M. Huemer, K. Vonblon, M. Födinger [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2006. – No. 60. – P. 764–769.
17. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring / G. Parati, G. Stergiou, E. O'Brien [et al.] // *Journal of hypertension.* – 2014. – Vol. 32, No. 7. – P. 1359–1366.
18. Kayali S. Influence of Vitamin B12 Deficiency on Autonomic Nervous System Activity in Children / S. Kayali, D. G. Gökcebay // *Iran J. Pediatr.* – 2019. – No. 29 (5). – P. e92634.

19. Autonomic dysfunction and hemodynamics in vitamin B12 deficiency / M. Beitzke, P. Pfister, J. Fortin, F. Skrabal // *Autonomic neuroscience : basic & clinical*. – 2002. – No. 97 (1). – P. 45–54.

20. Hadtstein F. Vitamin B-6-Induced Neuropathy: Exploring the Mechanisms of Pyridoxine Toxicity / F. Hadtstein, M. Vrolijk // *Advances in nutrition*. – 2021. – No. 12 (5). – P. 1911–1929.

21. Ковальчук Т. А. Особливості профілю вітаміну В<sub>6</sub> у дітей та підлітків із вазовагальними синкопе / Т. А. Ковальчук // *Modern Pediatrics. Ukraine*. – 2020. – № 4 (108). – С. 61–66. DOI: 10.15574/SP.2020.108.61.

22. Association of folate and vitamin B12 deficiency with vasovagal syncope: a case-control study / A. Aminorroaya, M.

Tajdini, M. Yunesian [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42, No. 12021. – P. ehab724.0621.

23. Azzini E. Homocysteine: Its Possible Emerging Role in At-Risk Population Groups / E. Azzini, S. Ruggeri, A. Polito // *International journal of molecular sciences*. – 2020. – No. 21 (4). – P. 1421.

24. Plasma Homocysteine and Autonomic Nervous Dysfunction: Association and Clinical Relevance in OSAS / L. Liu, Q. Wu, H. Yan [et al.] // *Disease markers*. – 2020. – No. 4378505.

25. Association between vitamin B group supplementation with changes in % flow-mediated dilatation and plasma homocysteine levels: a randomized controlled trial / K. Maruyama, S. E. Eshak, M. Kinuta // *Journal of clinical biochemistry and nutrition*. – 2019. – No. 64 (3). – P. 243–249.

#### REFERENCES

1. Mussi, C., Ungar, A., Salvioli, G., Menozzi, C., Bartoletti, A., & Giada, F. (2009). Evaluation of Guidelines in Syncope Study 2 Group Orthostatic hypotension as cause of syncope in patients older than 65 years admitted to emergency departments for transient loss of consciousness. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 64(7), 801-806.

2. Momodu, I. I., & Okafor, C. N. (2022). Orthostatic Syncope. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

3. Marushko, T.V. (2017). Synkopalni stany u ditej [Syncope states in children]. *Dytyachyi likar – Children's Doctor*, 5-6(56-57), 11-18 [in Ukrainian].

4. Magkas, N., Tsioufis, C., Thomopoulos, C., Dilaveris, P., Georgiopoulos, G., Sanidas, E., ... Tousoulis, D. (2019). Orthostatic hypotension: From pathophysiology to clinical applications and therapeutic considerations. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*, 21(5), 546-554.

5. Endo, M.Y., Fujihara, C., Miura, A., Kashima, H., & Fukuba, Y. (2016). Effects of meal ingestion on blood pressure and regional hemodynamic responses after exercise. *Journal of Applied Physiology*, 120(11), 1343-1348.

6. Brignole, M., Moya, A., J de Lange, F., Deharo, J.C., Elliott, P.M., Fanciulli, A., ... van Dijk, J.G. (2018). ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European Heart Journal*, 39(21), 1883-1948.

7. Ricci, F., De Caterina, R., & Fedorowski, A. (2015). Orthostatic Hypotension: Epidemiology, Prognosis, and Treatment. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(7), 848-860.

8. Ganjehei, L., Massumi, A., Razavi, M., & Wilson, J.M. (2012). Orthostatic hypotension as a manifestation of vitamin B12 deficiency. *Texas Heart Institute Journal*, 39(5), 722-723.

9. Parekh, S., Sastry, B.K.S., Narasimhan, C., & Arora H. (2018). To Study Vitamin B12 Deficiency and Response to Treatment in Patients Presenting With Vasovagal Syncope. *Open Access Journal of Cardiology*, 2(5), 1-10.

10. Oner, T., Guven, B., Tavli, V., Mese, T., Yilmazer, M.M., Demirpence, S. (2014). Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and vitamin B12 deficiency in adolescents. *Pediatrics*, 133(1), e138-e142.

11. Kovalchuk, T., & Boyarchuk, O. (2021). Serum pyridoxine, folate, cobalamin, and homocysteine levels in

children presenting with vasovagal syncope. *Cardiology in the Young*, 32(5), 762-768.

12. Li, Y., He, B., Li, H., Zhang, Q., Tang, C., Du, J., & Jin, H. (2018). Plasma Homocysteine Level in Children with Postural Tachycardia Syndrome. *Frontiers in Pediatrics*, 6, 375.

13. Tanaka, H., Fujita, Y., Takenaka, Y., Kajiwara, S., Masutani, S., & Ishizaki, Y. (2009). Task Force of Clinical Guidelines for Child Orthostatic Dysregulation, Japanese Society of Psychosomatic Pediatrics. Japanese clinical guidelines for juvenile orthostatic dysregulation version 1. *Pediatrics International*, 51, 1, 169-179.

14. Stover, P.J., & Field, M.S. (2015). Vitamin B-6. *Advances in Nutrition*, 6(1), 132-133.

15. Devalia, V., Hamilton, M.S., & Molloy, A.M. (2014). British Committee for Standards in Haematology Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br. J. Haematol.*, 166(4), 496-513.

16. Huemer, M., Vonblon, K., Födinger, M., Krumholz, R., Hubmann, M., Ulmer, H., & Simma, B. (2006). Total homocysteine, folate, and cobalamin, and their relation to genetic polymorphisms, lifestyle and body mass index in healthy children and adolescents. *Pediatric Research*, 60(6), 764-769.

17. Parati, G., Stergiou, G., O'Brien, E., Asmar, R., Beilin, L., Bilo, G., ... Myers, M. (2014). European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of Hypertension*, 32(7), 1359-1366.

18. Kayali, S., & Gökcebay, D.G. (2019). Influence of Vitamin B12 Deficiency on Autonomic Nervous System Activity in Children. *Iran J. Pediatr.*, 29(5), e92634.

19. Beitzke, M., Pfister, P., Fortin, J., & Skrabal, F. (2002). Autonomic dysfunction and hemodynamics in vitamin B12 deficiency. *Autonomic Neuroscience : Basic & Clinical*, 97(1), 45-54.

20. Hadtstein, F., & Vrolijk, M. (2021). Vitamin B-6-Induced Neuropathy: Exploring the Mechanisms of Pyridoxine Toxicity. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 12(5), 1911-1929.

21. Kovalchuk, T.A. (2020). Osoblyvosti profilyu vitaminu V6 u ditej ta pidlitkiv iz vazovahalnymy synkope [Features of the profile of vitamin B6 in children and adolescents with vasovagal syncope]. *Modern Pediatrics. Ukraine*, 4(108), 61-66 [in Ukrainian].

22. Aminorroaya, A., Tajdini, M., Yunesian, M., Boroumand, M.A., Tavolinejad, H., Yadangi, S., ... Vasheghani-Farahani, A. (2021). Association of folate and vitamin B12 deficiency with vasovagal syncope: a case-control study. *European Heart Journal*, 42(1), ehab724.0621.

23. Azzini, E., Ruggeri, S., & Polito, A. (2020). Homocysteine: Its Possible Emerging Role in At-Risk Population Groups. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(4), 1421.

24. Liu, L., Wu, Q., Yan, H., Zheng, X., & Zhou, Q. (2020). Plasma Homocysteine and Autonomic Nervous Dysfunction: Association and Clinical Relevance in OSAS. *Disease Markers*, 4378505.

25. Maruyama, K., Eshak, S.E., Kinuta, M., Nagao, M., Cui, R., Imano, H., ... Iso, H. (2019). Association between vitamin B group supplementation with changes in % flow-mediated dilatation and plasma homocysteine levels: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 64(3), 243-249.

Отримано 27.10.2022

Прийнято до друку 28.10.2022

Електронна адреса для листування: tetianakovalchuk@gmail.com