

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

Ярошенко Сергей Ярославович

**СИНДРОМ ГОСПИТАЛИЗМА
У ИНСТИТУАЛИЗИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА:
ПАТОГЕНЕЗ, ПРОФИЛАКТИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

3.1.21. «Педиатрия»

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Донецк – 2022

Работа выполнена в ГОСУДАРСТВЕННОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО» (далее – ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО), г. Донецк.

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Дубовая Анна Валериевна
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО
заведующая кафедрой педиатрии № 3

Официальные оппоненты: **Каладзе Николай Николаевич**
доктор медицинских наук, профессор
Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского»
федерального государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования
«Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»
заведующий кафедрой педиатрии, физиотерапии и курортологии
факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации
и дополнительного профессионального образования
Голубова Татьяна Федоровна
доктор медицинских наук, профессор
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
Республики Крым «Научно-исследовательский институт
детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации»
директор
Ершова Ирина Борисовна
доктор медицинских наук, профессор
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ
РЕСПУБЛИКИ «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»
заведующая кафедрой педиатрии и детских инфекций

Ведущая организация: **Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Защита состоится «29» марта 2023 года в 10:00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.009.01 при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283048, г. Донецк, проспект Панфилова, 3, ДОНЕЦКИЙ РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА, 4 этаж, зал заседаний диссертационного совета. Тел.: (062) 344-41-51, (062) 311-71-58; факс: (062) 344-40-01; e-mail: spec-sovet-01-009-01@dnmu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283003, г. Донецк, проспект Ильича, 16; <https://dnmu.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.009.01, к. м. н.

В. В. Вустенко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В настоящее время в мире в интернатных учреждениях живёт несколько миллионов детей. Только в странах Евросоюза их насчитывается около 343 тысяч (Christian Alliance for Orphans, 2020). По данным ЮНИСЕФ, каждый день во всем мире около 10000 детей остаются сиротами по отцовской или материнской линии. Международные исследования также указывают на то, что число детей-сирот во всем мире составляет не менее 140 миллионов (С. Nar, 2021).

На сегодняшний день вследствие различных причин (пандемия COVID-19 и другие инфекционные заболевания, вооруженные столкновения, природные катаклизмы в разных точках планеты) имеются предпосылки к увеличению количества находящихся под опекой государства и подверженных воздействию факторов институционализации детей, что требует проведения исследований, касающихся изменения их физического и психического здоровья, а также разработки методов его восстановления и профилактики неблагоприятных последствий. Следует отметить, что, согласно данным группы ученых из Imperial College London, количество детей, потерявших одного или обоих родителей только из-за COVID-19, составляет более 4,8 миллионов и продолжает расти (Н. J. T. Unwin et al., 2022).

Воспитанники домов ребенка являются одной из наиболее уязвимых групп детского населения. Пережитый в раннем возрасте дистресс накладывает свой отпечаток на все дальнейшее развитие таких детей. Даже через 20 лет после определения в семью у детей, переживших опыт институционализации, отмечается отставание окружности головы от популяционных норм и ряд психологических проблем: дефицит памяти и внимания, нарушения планирования, социализации, саморегуляции, самоорганизации, эмоционального контроля, способности переключаться, проявления инициативы, а также снижение уровня интеллекта, затруднения коммуникации с родителями (М. R. Gunnar et al., 2007; E. Colvert et al., 2008; I. Gleitman, R. Savaya, 2011; E. C. Mertz, R. B. McCall, 2011; Д. И. Черного, Р. Ж. Мухамедрахимов, 2013; R. Kumsta et al., 2015).

Ряд факторов, среди которых обедненная сенсорная среда, отсутствие связей и взаимоотношений с родителями, особенно с матерью, или с другим «значимым» взрослым, приводят к развитию так называемого «синдрома госпитализма» (код МКБ 10 – Y95), то есть совокупности психических и соматических нарушений, обусловленных длительным пребыванием человека в отрыве от близких людей и от дома (В. И. Овчаренко, 2007). У 80–98 % воспитанников домов ребенка отмечается отставание в нервно-психическом развитии (О. Ю. Кочерова, 2018), 70–80 % институционализированных детей имеют микросоматический тип физического развития (Е. И. Юлиш и соавт., 2010; Т. В. Бородулина, 2012). В литературе существует множество работ, посвященных развитию синдрома госпитализма у детей (R. B. McCall, 2011; Д. И. Черного, Р. Ж. Мухамедрахимов, 2013; И. В. Ярославцева, 2013, Е. С. Овчаренко и соавт., 2019), в которых разработаны стадийность, выделены основные отличительные черты детей, воспитывающихся

в условиях закрытых коллективов домов ребенка и детских домов. В основном это работы по психологии и педагогике (Н. В. Бервинова, 2010; Д. И. Черного, 2017). В то же время стагнация в развитии ребенка, попавшего в условия дома ребенка, находится, прежде всего, в сфере компетенции врача-педиатра.

Диссертация выполнена в соответствии с планом НИР ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО и является фрагментом НИР: «Изучение особенностей адаптационных механизмов у детей, факторы развития дезадаптации, её коррекция и профилактика» (сроки выполнения 2021–2025 гг., руководители: заведующая кафедрой педиатрии № 3, д. м. н., профессор Дубовая А. В., заведующий кафедрой пропедевтики педиатрии, к. м. н., доцент Кривущев Б. И.; ответственные исполнители: доцент кафедры пропедевтики педиатрии, к. м. н., доцент Ярошенко С. Я., доцент кафедры педиатрии № 3, к. м. н., доцент Бордюгова Е. В.).

Степень разработанности темы исследования. Рассмотрение синдрома госпитализма как реакции хронического стресса в доступной литературе в целом освещено недостаточно. Между тем нет цельного понимания того, каковы патогенетические механизмы задержки физического и особенно нервно-психического развития в этой группе детей. В то же время указывается, что у данной группы детей при нормальном содержании в питании нутриентов и количества калорий происходит задержка физического развития. Так, О. М. Филькиной и соавт. (2011) показано, что у воспитанников домов ребенка в среднем на один год позднее наступает период первого округления. Теми же авторами показано, что у этой группы детей развитие сопряжено с выраженными изменениями гормонального фона в виде повышенного уровня кортизола, тиреоидных гормонов. Согласно данным литературы, повышенный уровень кортизола может угнетать синтез соматотропного гормона (СТГ) (G. Mazziotti, A. Giustina, 2013), инсулиноподобный фактор роста (ИФР) (T. L. McCarthy, 1990) и рецепторы к ним (L. J. Spicer, C. S. Chamberlain, 1998). Кроме того, катаболическая направленность действия кортизола сама по себе предполагает отрицательный баланс в усвоении нутриентов тканями. Следует также отметить, что у детей, воспитывающихся в закрытых коллективах, режим дня приводит к ограничению утренней инсоляции и может быть причиной снижения уровня мелатонина или инверсии его суточного ритма, уменьшая тем самым как модулирующее его влияние на синтез гормона роста (В. О. Смирнова, 2018), так и его антистрессорный эффект (M. A. López-Patiño et al., 2014).

Высокий уровень кортизола и низкие показатели стресс-лимитирующих систем у воспитанников домов ребенка могут быть причиной (наряду с обедненной сенсорной средой) нарушений нервно-психического развития (НПР). Показано, что хронический эмоционально-психологический стресс приводит к выбросу кортизола (R. Bates et al., 2017; Y. Golub et al., 2019), который способен угнетать выработку нейротрофинов, в частности – нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) (R. Buselli, 2019; V. Zonca et al., 2019), и препятствовать их эффекту (G. G. de Assisab, E. V. Gasanov, 2019). BDNF является базовым фактором, участвующим в развитии таких механизмов, как нейрогенез, нейропластичность, формирование памяти и т.д. (T. Yang et al., 2020). Отмечено (E. Sonuga-Barke et al.,

2017), что задержка НПР обратима лишь до определенного момента. С возраста трех–пяти лет ребенок, помещенный в благоприятную среду, способен приобретать навыки, социализироваться, однако способность к обучению остается крайне низкой. Следовательно, изучение уровня нейротрофического фактора головного мозга у институализированных детей предоставит возможность оценить его участие в формировании у них задержки НПР и позволит выработать обоснованные подходы к абилитации данной группы детей.

Кроме того, хронический психологический стресс проявляется нарушениями вегетативной регуляции жизнедеятельности детского организма (С. А. Бондарев, 2017), являясь причиной или кофактором развития различных вариантов вегетативных дисфункций, переходящих впоследствии в различные виды соматической патологии (В. А. Рещиков, Л. М. Осычнюк, 2014). В то же время, А. М. Куличенко и соавт. (2016) показали, что у воспитанников домов ребенка преобладает активность симпатического отдела вегетативной нервной системы (СНС) и переключение на более экономный, парасимпатический канал регулирования запаздывает на несколько лет. Данный феномен может как служить отражением общих особенностей перенапряжения регуляторных систем (прежде всего, связанных со стрессом), так и быть причиной хронической патологии, которая у воспитанников домов ребенка встречается значительно чаще, чем у их сверстников из семей (Е. И. Юлиш и соавт., 2012). Показано, в частности, что институализированные дети имеют худшие показатели здоровья по сравнению со сверстниками, воспитываемыми в семьях, по общей и инфекционной заболеваемости, физическому, психическому, психомоторному и социальному развитию (О. Ю. Кочерова и соавт., 2013). Отклонения в состоянии здоровья этих детей обусловлены наличием неблагоприятного преморбидного фона, отягощенным анамнезом, особенностями закрытого коллектива (С. Я. Ярошенко, 2011; Д. И. Черного, 2017). В то же время следует полагать, что своевременное медикаментозное, психологическое и педагогическое воздействие позволит снизить уровень стресса среди таких детей и стимулировать у них физическое развитие и процессы нейропластичности и формирования мозга.

Известно, что реформирование домов ребенка по типу «семейных» требует значительных материальных и временных затрат, что не всегда возможно. Следовательно, проблема изучения механизмов развития госпитального синдрома и разработки методов медикаментозной и немедикаментозной абилитации весьма актуальна. В этой связи изучению данной проблемы посвящена настоящая работа.

Концепцией данного исследования явилась гипотеза о нарушении регуляторных связей вследствие испытываемого стресса, связанного с депривацией и институционализацией как основном патогенетическом звене госпитального синдрома, а также возможности профилактики и коррекции возникающих нарушений различными медикаментозными и немедикаментозными методами.

Цель исследования: повышение эффективности абилитационно-реабилитационных мероприятий и качества жизни у институализированных детей дошкольного возраста на основании изучения основных патогенетических механизмов госпитального синдрома.

Задачи исследования:

1. Изучить анамнез и показатели распространенности заболеваний среди воспитанников домов ребенка по отношению к популяционным показателям.
2. Определить частоту встречаемости и характер отклонений физического развития детей, проживающих в условиях домов ребенка.
3. Оценить особенности нервно-психического развития детей, лишенных родительской опеки.
4. Выделить факторы риска задержки физического и нервно-психического развития у институализированных детей.
5. Установить частоту регистрации и характер отклонений психоэмоционального статуса и изменения показателей качества жизни детей, проживающих в домах ребенка, согласно стандартизированным опросникам PedsQL и KiddyKINDL.
6. Оценить состояние вегетативной регуляции и качество сна у обследуемых детей.
7. Изучить изменения эндокринной регуляции (кортизола, мелатонина, серотонина, пролактина, адреналина, норадреналина, дофамина, тироксина, трийодтиронина, адренокортикотропного, тиреотропного, соматотропного гормонов гипофиза, инсулиноподобного фактора роста-1, инсулина, дегидроэпиандростерона сульфата) и биохимических показателей крови (нейротрофического фактора головного мозга, нейронспецифической енолазы, фактора некроза опухоли- α , общего белка, креатинина, кальция, магния, глюкозы и др.) у детей из домов ребенка. Определить взаимосвязь изучаемых показателей с психоэмоциональным состоянием, качеством сна, особенностями функционирования вегетативной нервной системы, определить механизмы, обуславливающие задержку физического и нервно-психического развития.
8. Обосновать, разработать и апробировать комплекс дифференцированных абилитационно-реабилитационных мероприятий в домах ребенка. Оценить его эффективность по изменению клинических и патогенетических показателей, в том числе в анамнезе.
9. Оценить влияние комплекса дифференцированных абилитационно-реабилитационных мероприятий на качество жизни детей в условиях дома ребенка.

Объект исследования: физическое и нервно-психическое развитие детей дошкольного возраста, воспитывающихся в условиях домов ребенка.

Предмет исследования: нервно-психическое и физическое развитие, психоэмоциональный статус, вегетативный статус (по показателям кардиоинтервалографии), уровень адаптации организма, уровни стресс-индуцируемых гормонов, гормонов гипофиза, щитовидной железы, инсулиноподобного фактора роста, показатели качества сна, показатели нейротрофических факторов и маркеров апоптоза (фактора некроза опухоли- α , ФНО- α), а также разрушения нейронов (нейронспецифической енолазы, НСЕ) у детей, живущих в домах ребенка, полученные исходно и в динамике, на фоне проводимых абилитационно-реабилитационных мероприятий.

Научная новизна. В работе впервые на современном методологическом уровне на основании проведенного комплексного изучения состояния

регуляторных систем институализированных детей расширены сведения о патогенезе госпитального синдрома, разработан комплекс дифференцированных абилитационно-реабилитационных мероприятий. Впервые в динамике (за 11 лет) проанализирована частота встречаемости анамнестических факторов риска в группе детей Донбасского региона, лишенных материнской опеки, а также проведена сравнительная характеристика распространенности хронической патологии в этой группе детей. Впервые оценен психоэмоциональный статус институализированных дошкольников и его связь с функционированием регуляторных систем организма. Впервые выявлены нарушения качества сна у воспитанников домов ребенка и их связь с ритмом синтеза мелатонина. Впервые обнаружены нарушения суточной ритмичности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы и ее реактивности на действие стрессора, показан относительный дефицит антистрессовых систем. Впервые проведена оценка показателей кардиоинтервалографии (КИГ) у воспитанников домов ребенка центильным методом, отмечена высокая частота варианта синдрома вегетативной дисфункции (СВД) с сочетанной активацией обоих звеньев вегетативной нервной системы (ВНС), сочетающейся с асимпатотоническим вариантом вегетативной реактивности, подтверждена высокая частота стадии декомпенсации СВД в этой группе детей. Впервые определены особенности тиреоидной системы, имеющие черты тканевого гипотиреоза, определена их патогенетическая роль в задержке развития институализированных дошкольников. Обосновано, что дефицит нутриентов не является ведущей причиной задержки развития этой группы детей. Впервые показана роль BDNF в формировании задержки НПП воспитанников домов ребенка. Впервые на основании изменений в регуляторных системах институализированных детей обоснован комплекс дифференцированных абилитационно-реабилитационных мероприятий (КДАРМ), на основании построения и анализа многофакторных математических моделей определены факторы, влияющие на эффективность предлагаемого метода, показано его влияние на развитие проблем, специфичных для депривации. Впервые применен дифференцированный подход к музыкотерапии, впервые проведено изучение качества жизни институализированных детей, а также использована методика дозирования L-карнитина, основанная на изменениях вегетативной реактивности. Впервые применен метод фототерапии яркими лампами солнечного спектра в качестве антистрессовой терапии у детей с хроническим психоэмоциональным депривационно-обусловленным стрессом, связанным с институализацией.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные результаты расширяют представления о патогенезе госпитального синдрома как хронической стрессовой реакции, об изменениях регуляторных систем и их влиянии на особенности развития детей. Показана важность определения вегетативной дисфункции с использованием методики центильной оценки показателей КИГ. Установлено, что асимпатотонический тип вегетативной реактивности (ВР) и уменьшение соотношения стимулированного и базального кортизола свидетельствуют о снижении резервных возможностей симпатoadреналовой системы. Показатель тревожности сна может быть использован в качестве критерия сохранности симпатoadреналовой системы у

детей, лишенных родительской опеки. Учитывая дефицит нейротрофической поддержки, выявленный у воспитанников домов ребенка, необходим пересмотр сроков начала активной работы педагогического персонала со смещением его на более ранний возраст. Повышение кортизол-инсулинового индекса, свидетельствующее о катаболической направленности метаболизма, и снижение содержания креатинина предполагают изменение диеты с включением дополнительных белковых продуктов, а низкие показатели катехоламинов – продуктов, содержащих триптофан. Результаты исследования дают основание для изменения существующих абилитационно-реабилитационных подходов, прежде всего режима дня, коррекции диеты и применения развивающих методик. Дифференцированный подход к музыкотерапии открывает перспективу дальнейшего изучения влияния музыки на состояние вегетативной нервной системы. Применение светотерапии яркими лампами имеет положительное влияние на суточные ритмы синтеза мелатонина и кортизола, что может быть применено при стресс-ассоциированных состояниях другого происхождения. Использование КДАРМ позволяет создать условия для догоняющих темпов физического и нервно-психического развития институализированных детей.

Методология и методы исследования. Исследование проведено на кафедре пропедевтики педиатрии ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО с 2017 г. по 2022 г. Методологической основой диссертационной работы явилось выполнение ретроспективного, проспективного исследований и оценки эффективности разработанного КДАРМ у воспитанников домов ребенка. Клинические, психометрические, функциональные, лабораторные (общеклинические, биохимические, иммуноферментные), статистические методы исследования соответствовали поставленной цели и задачам исследования. Научная работа проводилась после получения письменного согласия законных представителей пациентов в соответствии с Хельсинской декларацией, принятой Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации (1997–2000 гг.), пересмотренной в 2005 г.

Положения, выносимые на защиту:

1. Воспитанники домов ребенка отличаются высокой частотой хронической патологии и удельным весом детей III–V групп здоровья (73,82 %), сочетанностью поражений органов и систем (в среднем $4,6 \pm 2,93$ нозологические единицы). Ведущими по распространенности являются заболевания нервной системы: 10198,30 на 10000 детей (в 19,08 раза выше распространенности среди детского населения Донецкой Народной Республики до 6 лет), болезни эндокринной системы и расстройства питания (7677,05 заболеваний на 10000, в 38,17 раза выше), врожденные аномалии развития (6572,24 на 10000, выше в 13,99 раз) и перенесенная внутриутробная гипоксия (4674,22 на 10000, в общей популяции – 10,52 на 10000).

2. Вегетативная регуляция институализированных дошкольников характеризуется высокой степенью напряженности обоих звеньев вегетативной нервной системы (амплитуда моды (АМо) выше 90 центиля отмечалась в 2,3 раза чаще, $p < 0,01$; а вариационный размах (ΔX) – в 1,67 раза, $p < 0,001$), частота вегетативной дисфункции с сочетанной активацией обоих звеньев ВНС в 6,17 раза превышала показатель детей из семей ($p < 0,01$). Отмечен дефицит

функционального резерва ВНС, проявляющийся преобладанием асимпатикотонического варианта вегетативной реактивности (у 51,75 %, $p < 0,03$) и атипичным увеличением активности парасимпатического звена и удельного веса ($p = 0,03$) волн очень низких частот (VLF, %) при вертикализации.

3. Для воспитанников домов ребенка характерна сниженная латентность сна ($p = 0,0003$), обусловленная нарушениями ритма синтеза мелатонина: более низкие концентрации мелатонина в вечерних порциях слюны ($p = 0,02$) и более высокие – в утренних ($p = 0,0004$).

4. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система детей, лишенных родительской опеки, находится в состоянии крайнего напряжения, что подтверждается более высокими показателями базального ($p < 0,001$) и вечернего кортизола ($p < 0,001$), а также сниженной её реактивностью на действие стрессора (соотношение уровней стимулированного кортизола к его базальным концентрациям в группе институализированных дошкольников значимо ниже (1,93 и 2,28 соответственно, $p = 0,003$), тенденцией к снижению уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) ($p = 0,08$). Для воспитанников домов ребенка характерен относительный дефицит антистрессовых систем: соотношение кортизол/инсулин повышено на 44,15 % ($p < 0,0001$), кортизол/дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭА-сульфат) – на 77,6 % ($p < 0,0001$).

5. О влиянии усиления выработки кортизола на баланс тиреоидной системы свидетельствует положительная корреляция ($p = 0,24$) между T_4/T_3 и уровнями кортизола в базальных порциях. Увеличение содержания тиреотропного гормона (ТТГ) ($p < 0,0001$) и общего тироксина ($p < 0,0001$) при снижении трийодтиронина ($p = 0,005$) и повышении в 1,82 раза соотношения T_4/T_3 ($p = 0,0002$) свидетельствует о нарушении тканевого дейодирования и является одним из компонентов патогенеза задержки развития институализированных детей.

6. Недостаточность функциональных резервов ВНС и ГГН системы, подтверждённые соответственно асимпатотоническим типом вегетативной реактивности и значимым снижением выброса кортизола на стрессор, которые наблюдались у детей со средней продолжительностью институционализации 1,6 года, отражают переход функционального статуса нервной и эндокринной систем из стадии компенсации в стадию декомпенсации хронической стрессовой реакции, то есть формирование дистресса. Нарушения физического и нервно-психического развития институализированных дошкольников обусловлены дисбалансом систем, их обеспечивающих: угнетением кортизолом рецепторной передачи ИФР, тканевым гипотиреозом и дефицитом нейротрофической поддержки (уровни BDNF снижены более чем в 2 раза, $p < 0,0001$).

7. Анализ эффективности предложенного КДАРМ, проведенный через 6 месяцев его применения, свидетельствовал о восстановлении вегетативной регуляции (в 1,38 раз выросла частота нормотонии, $p < 0,001$; в 4,86 раза снизилась частота асимпатотонического варианта вегетативной реактивности, $p < 0,001$), и деятельности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (уровни кортизола уменьшились во всех порциях: базальной ($p = 0,16$), стимулированной ($p = 0,70$) и вечерней, $p < 0,001$; восстановился баланс между утренней и вечерней концентрациями глюкокортикоидов, $p = 0,06$; реактивность ГГН системы, $p = 0,03$; содержание АКТГ,

$p = 0,0003$), что привело к восстановлению функциональных характеристик тиреоидной, мелатониновой систем и баланса между системами стресс–антистресс (снизились соотношения кортизол/ДГЭА-сульфат, $p < 0,001$, и кортизол/инсулин, $p = 0,008$). Восстановление функциональной активности оси СТГ–ИФР (содержание ИФР-1 снизилось на уровне тенденции, $p = 0,06$; уровень СТГ вырос, $p = 0,001$) и нейротрофической поддержки (уровень BDNF вырос в 3,13 раза, $p < 0,001$) отразилось на догоняющих темпах физического и нервно-психического развития: z-оценки роста ($p = 0,0002$) и окружности головы ($p = 0,0002$) значимо выросли, показатели НПР также увеличились по всем шкалам ($p < 0,001$). Применение разработанного комплекса позволило улучшить показатели качества жизни по большинству шкал.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и корректным формированием изучаемых выборок, адекватностью математических методов обработки данных поставленным задачам. Сформулированные выводы и рекомендации аргументированы, логически вытекают из результатов исследования. Основные положения и результаты исследования докладывались и обсуждались на III, IV, V Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь» (г. Донецк, 2019 г., 2020 г., 2021 г.), Республиканской научно-практической интернет-конференции «Кардиоревматология детского возраста: проблемы, успехи и перспективы» (г. Донецк, 2021 г.), 75-й Научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2021» (г. Минск, Республика Беларусь, 2021 г.), III и IV Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии» (г. Донецк, 2021 г., 2022 г.), Внутривузовской научно-практической интернет-конференции «Физическое развитие детей: оценка и нарушения» (г. Донецк, 2021 г.), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Хронический стресс – вызов психическому здоровью человека (г. Донецк, 2021 г.), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы детской кардиологии», посвященной памяти профессора С. С. Остропольца (г. Донецк, 2021 г.), Международной научно-практической online-конференции «Актуальные проблемы гигиены промышленного региона», посвященной 90-летию кафедры гигиены и экологии им. проф. О. А. Ласткова (г. Донецк, 2022 г.), Научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной педиатрии: от новорожденного до подростка» (г. Луганск, 2022 г.), IV Международной научно-практической online-конференции «Инновационные перспективы медицины Донбасса» в рамках VIII Международного научного форума ДНР «Инновационные перспективы Донбасса: инфраструктурное и социально-экономическое развитие» (г. Донецк, 2022 г.), III Республиканской научно-практической интернет-конференции «Республиканский и международный опыт охраны репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи», приуроченной к Международному дню защиты детей (г. Донецк, 2022 г.), 3-й международной научно-практической конференции «Инклюзивное образование – Путь к успеху» (г. Якутск, 2022 г.), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные

вопросы педиатрии и детской кардиологии», посвященной памяти профессора С. С. Остропольца (г. Донецк, 2022 г.), на заседании Ученого совета НИИ репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (26.10.2022), а также на апробационном семинаре по специальности 14.01.08 – Педиатрия при диссертационном совете Д 01.009.01 ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (14.11.2022).

Внедрение результатов работы. Материалы диссертационной работы внедрены в практику Городского специализированного дома ребенка г. Донецка, Городской детской клинической больницы № 5 г. Донецка, Института неотложной и восстановительной хирургии имени В. К. Гусака (г. Донецк), Территориального медицинского объединения «Семья и здоровье» города Горловка, Государственного бюджетного учреждения «Центральная городская больница г. Снежное», а также в педагогический процесс обучения студентов ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. Подготовлено 5 рационализаторских предложений.

Личный вклад соискателя. Диссертантом самостоятельно проведен информационно-патентный поиск, обоснована актуальность и необходимость проведения исследования, сформулированы его цель и задачи, определена программа работы. Диссертантом выполнен отбор и формирование групп наблюдения, клиническое и психофизиологическое обследование с оценкой результатов, запись КИГ, оценка данных лабораторных исследований, назначение терапии и контроль ее эффективности. Автором самостоятельно проведена статистическая обработка полученных в ходе исследования данных, проанализированы результаты исследования, сформулированы выводы и рекомендации. Диссертантом разработан комплекс дифференцированных абилитационно-реабилитационных мероприятий, подготовлены рационализаторские предложения, данные для публикаций и выступлений на конференциях, оформлена диссертационная работа и автореферат.

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликованы 23 печатные работы, из них 16 научных статей в журналах Донецкой Народной Республики, Луганской Народной Республики и Российской Федерации, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденный приказом Министерства образования и науки Донецкой Народной Республики, 5 тезисов.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на русском языке на 398 страницах печатного текста (основной объем составляет 333 страницы). Состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, пяти глав результатов собственных исследований, заключения с анализом и обобщением полученных результатов исследования, выводами и практическими рекомендациями, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который содержит 579 наименований (218 на кириллице и 361 на латинице). Работа иллюстрирована 48 таблицами (2 из которых занимают полных 3 страницы) и 32 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методология и методы исследования. Для достижения цели и решения поставленных задач был разработан дизайн исследования, состоящий из трех этапов. Исследование отвечало всем этическим требованиям, предъявляемым к научным работам, на что было получено разрешение этического комитета ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

На первом этапе, который представлял собой поперечное ретроспективное когортное исследование, осуществлен анализ историй развития 353 воспитанников Республиканского специализированного дома ребенка г. Донецка, выбывших в 2017–2022 гг. или находившихся в доме ребенка по состоянию на апрель 2022 года. Частота встречаемости факторов риска и распространенность хронической патологии сравнивалась с аналогичными показателями детского населения Донецкой Народной Республики, представленными в отчете Республиканского Центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий «Показатели здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения Донецкой Народной Республики за 2018–2020 гг. (статистические материалы)».

Второй этап был построен по принципу поперечного когортного контролируемого исследования. Проведено комплексное сравнение различных показателей в двух группах детей: группу «ДР» составили 114 детей (65 мальчиков и 49 девочек, возраст $4,16 \pm 0,67$ [Me = 4,17; 3,58–4,58] года), воспитывавшихся в Республиканских специализированных домах ребенка г. Донецка и г. Макеевки в 2017–2022 гг., результаты этой группы сравнивались с соответствующими показателями группы детей из семей («ДС») – 44 ребенка (25 мальчиков и 19 девочек, средний возраст $4,25 \pm 0,64$ [Me = 4,24; 3,87–4,74] года).

Для формирования выборок были разработаны критерии включения пациентов в анализируемые группы и исключения из них. Основными критериями для включения детей в исследование явились: возрастная группа 3–6 лет, опыт непрерывной институционализации не менее 3 месяцев, согласие опекунов, лечащих врачей, родителей. Критерии исключения: наследственные, генетические заболевания, пороки развития, хронические заболевания, нарушающие жизнедеятельность в стадии субкомпенсации и декомпенсации, любая верифицированная патология сердечно-сосудистой, эндокринной и вегетативной нервной систем, острая патология в течение двух недель, предшествовавших исследованию вариабельности сердечного ритма и гормонального статуса, а также лечение пациента любыми препаратами и методами немедикаментозного лечения в течение месяца до обследования, отказ пациента или его законных представителей. Все исследования у детей проводили после получения согласия их законных представителей: родителей или органов опеки.

Обследование включало ряд психологических методик: опросники для определения уровней тревожности и агрессивности у детей «Признаки тревожности», «Определение уровня агрессивности ребенка», тест тревожности «Выбери нужное лицо», цветовой тест «Паровозик», тест «Сильные стороны и

трудности» Р. Гудмана, русскоязычную версию опросника Children's Sleep Habits Questionnaire, опросники для оценки качества жизни (родительские формы для родителей детей от 2 до 4 лет и от 5 до 7 лет общего модуля опросника PedsQL™ 4.0 Generic Core, валидизированный русский перевод родительской формы KiddyKINDL для родителей детей от 3 до 6 лет).

Антропометрию проводили по стандартам ВОЗ. Оценивали (в z-значениях) рост, массу тела, окружность головы с помощью компьютерной программы, «WHO ANTRO» (версия 3.2.2). Оценка НПР проводилась по двум методикам: Денверскому скрининговому тесту оценки развития ребенка и «Формализованной карте исследования психоневрологических функций у детей первых 7 лет жизни» (И. А. Скворцов и соавт., 2003).

Исследование ВСП проводилось посредством записи плетизмограмм при помощи кардиомонитора ЮМ-300С в соответствии с Методическими рекомендациями Комиссии по клинко-диагностическим приборам и аппаратам Комитета по новой медицинской технике МЗ РФ (протокол № 4 от 11.04.2000).

Лабораторное обследование проведено на базе лаборатории ООО «Укрмедсервис» (г. Донецк, Донецкая Народная Республика). Проводилась оценка ряда гормонов и гуморальных показателей: уровней кортизола слюны (утром натощак через 30–40 минут после пробуждения и через 30 минут после венепункции; а также вечером, перед отходом ко сну), мелатонина слюны (утром натощак и перед сном), в крови определяли уровни трийодтиронина общего, тироксина общего, ТТГ, АКТГ, СТГ, пролактина, ДГЭА-сульфата, серотонина, адреналина, норадреналина, дофамина, инсулина, ИФР-1, BDNF, HSE и ФНО- α , а также глюкозы, креатинина, общего белка, альбумина, кальция, магния, С-реактивного белка.

На третьем этапе (продольное контролируемое рандомизированное исследование) на основании полученных данных был обоснован, сформирован и апробирован комплекс дифференцированных (в зависимости от выявленных особенностей психоэмоционального статуса и вегетативной регуляции) абилитационно-реабилитационных мероприятий. Для анализа его эффективности группа воспитанников домов ребенка была разделена на две подгруппы: основную (62 ребенка, получавших КДАРМ) и сравнения (52 воспитанника, не получавших вышеуказанный комплекс). Группы основная и сравнения жили в одинаковых условиях, получали идентичный уход, развивающие занятия (согласно действующим нормативным документам Министерства образования и науки и Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики для данного контингента детей), отличаясь только проводимым комплексом абилитационно-реабилитационных мероприятий. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и времени, проведенному в условиях домов ребенка, набраны случайным образом по принципу копи-пара и отличались только наличием вмешательства. Группа контроля (44 ребенка из семей) также не отличалась по полу и возрасту от групп основной и сравнения.

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи пакета EZR версии 1.55 (графический пользовательский интерфейс для языка программирования R-statistics версии 4.1.2). Проверка распределения данных

на нормальность (критерий W Шапиро-Уилка, критерий χ^2) показала, что оно отличается от нормального, поэтому для оценки отличий между группами использованы непараметрические критерии. Для оценки разности долей использовали критерий χ^2 Пирсона и критерий ϕ^* – угловое преобразование Фишера. Все количественные данные представлены в виде: среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение [Me = медиана; нижний квартиль–верхний квартиль]. Для оценки статистической линейной связи использовали коэффициент корреляции Спирмена (ρ). При составлении прогностических моделей применяли метод бинарной логистической регрессии и построение нейросетевых моделей. Для оценки адекватности моделей использовали ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) с построением соответствующих кривых и расчётом показателя площади под кривыми. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости принимали равным 0,05 ($p = 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ данных анамнеза выявил, что 77 из 314 (24,52 %) матерей не состояли на учете в женской консультации, что значимо превышало показатель в популяции (18,1 %). Факторы риска выявлены в анамнезе во всех 353 случаях, причем у 135 (38,24 %) из них отмечались неблагоприятные воздействия по всем трем анамнестическим этапам. Не менее трёх неблагоприятных факторов по данным антенатального анамнеза выявлено у 143 из 314 (45,54 %) детей, по данным интранатального анамнеза – в 22 из 314 (7,01 %) случаев, по данным постнатального анамнеза – в 162 из 314 (51,59 %) случаев. Почти у всех (289 из 314 (92,04 %) случаев) воспитанников домов ребенка отмечены неблагоприятные антенатальные воздействия: вредные привычки (у 148 из 314 (47,13 %) будущих матерей, преимущественно – злоупотребление алкоголем в 116 из 314 (36,94 %) случаев ($p < 0,05$); инфекционная патология (116 из 314 (36,94 %) беременностей протекали на фоне урогенитальной или генерализованной инфекции, внутриутробное инфицирование осложнило 43 (13,69 %) из 314 беременностей); предшествующие аборты (у 73 из 322 (22,67 %) женщин).

Среди интранатальных факторов риска отмечена высокая частота родов на дому: 22 из 314 (7,01 %) родов (в общей популяции – 0,5 %), преждевременных родов (66 из 322 (20,50 %), что значимо чаще, чем в популяции (10,6 %).

Частота задержки внутриутробного развития плода (40 из 314 (12,74 %) новорожденных) также значимо превышала показатель в популяции (6,74 %). Доля детей с низкой массой тела (93 из 338 (27,51 %) новорожденных, в популяции – 6–12 %) и оценкой по шкале Апгар 7 баллов и ниже (172 из 291 (59,11 %) новорожденных на первой минуте и 59 из 290 (20,34 %) – на пятой минуте) также значимо превышали популяционные показатели ($p < 0,05$). Кроме того, отмечена высокая частота перинатального поражения центральной нервной системы: у 158 из 314 (50,32 %) детей (в общей популяции – около 2–8 %).

Анализ отличий данных анамнеза детей из дома ребенка, находившихся на воспитании в 2017–2022 годах ($N = 314$), с результатами, полученными в том же доме ребенка в 2008–2009 годах ($N = 89$), выявил, что за более чем 10-летний период значимо снизился удельный вес женщин, не обследованных в женской консультации (на 60,4 %), а также детей, рожденных от первой беременности (на 69,0 %). Вместе с тем на 59,1 % возросло количество предшествовавших данной

беременности аборт. При этом наметилась явная тенденция к улучшению качества гинекологической помощи будущим матерям, о чем свидетельствует снижение в 2 раза частоты хронической внутриутробной гипоксии, а также увеличение на 23,7 % угрозы прерывания беременности и на 47,3 % анемии беременных (следовательно, и их выявления).

Значимо снизился (на 30,78 %) удельный вес беременностей, протекающих на фоне инфекционной патологии в целом, однако увеличилась частота инфекций мочевыводящей системы и гинекологических заболеваний – на 20,03 %. В 5 раз снизилась частота встречаемости соматической патологии будущих матерей.

Распространенность вредных привычек увеличилась в 1,9 раза (с 24,72 % до 47,13 %), то есть практически каждый второй ребенок подвергался во время внутриутробного развития токсическому воздействию, причем в 26 случаях из 148 (17,57 %) – сочетанному. Значимо выросла доля матерей, злоупотребляющих алкоголем (с 14,61 % до 36,94 %, т.е. 2,53 раза).

Также увеличилась частота повторных родов (с 49,44 % до 79,62 %, $p < 0,001$), что может быть отражением финансовой нестабильности и отсутствием возможности ухаживать за вторым и более ребенком (о чем матери часто указывали в заявлениях при определении ребенка под опеку государства).

Положительно характеризует качество акушерско-гинекологической помощи увеличение на 44,2 % количества нормальных родов (с 34,83 % до 62,42 %, $p < 0,001$) и на 46,3 % – случаев кесарева сечения (с 7,87 % до 14,65 %, $p > 0,05$), а также снижение частоты преждевременных родов (с 35,96 % до 20,50 %, $p < 0,01$), однако в 7,7 раза увеличилась частота асфиксии средней тяжести ($p < 0,001$), что определяет низкий адаптационный потенциал воспитанников домов ребенка.

Воздействие множества факторов риска обусловило высокую распространенность хронической патологии, которая составила 4597,7 случаев на 1000 детей, что соответствует данным литературы (А. Г. Ильин и соавт., 2015). Сравнение с данными общей популяции выявило ряд особенностей хронической патологии у воспитанников дома ребенка. Наибольшая распространенность отмечена для классов: болезней нервной системы (360 случаев на 353 детей – 10198,30 на 10000, что в 19,08 раза превышает распространенность среди детского населения Донецкой Народной Республики до 6 лет в целом), болезней эндокринной системы и расстройств питания (7677,05 заболеваний на 10000, в 38,17 раза превысив популяционный показатель, преимущественно за счет низких массово-ростовых показателей), врожденных аномалий развития (6572,24 на 10000, выше в 13,99 раз), перенесенной внутриутробной гипоксии (4674,22 на 10000, в общей популяции – 10,52 на 10000). Также высокая частота отмечалась для психических заболеваний (у 117 детей, 3314,45 на 10000, – в 10,47 раза выше показателя детского населения Донецкой Народной Республики до 6 лет в целом) и болезней крови, кроветворных органов (112 случаев, 3172,80 на 10000, в 5,65 раза выше), причем в основном за счет дефицитных анемий.

Подобная распространенность хронической патологии предопределила большой удельный вес детей, отнесенных к III–V группам здоровья (73,82 %). Причем третья группа здоровья (у 66,91 %) встречалась чаще, чем среди воспитанников домов ребенка Российской Федерации в 2,2 раза и в 4,81 раза выше,

чем среди детского населения дошкольного возраста в целом. Также обращает на себя внимание сочетанность поражения (в среднем $4,6 \pm 2,93$ нозологические единицы).

Оценка исходного уровня физического развития показала (Таблица 1), что дети, лишенные родительской опеки, отстают от их сверстников из семей по всем показателям (рост, масса тела, окружность головы).

Таблица 1 – Показатели физического развития обследуемых группы детей (z-index)

Показатель	Воспитанники домов ребенка (n = 114)	Дети из семей (n = 44)	p
WHZ (Масса тела к росту)	$-0,72 \pm 1,27$ [Me = -0,78; -1,52–0,23]	$0,4 \pm 1,03$ [Me = 0,49; 0,01–1,14]	< 0,001
HAZ (Рост к возрасту)	$-1,31 \pm 1,26$ [Me = -1,27; -2,04–0,57]	$0,82 \pm 1,1$ [Me = 0,62; 0,02–1,44]	< 0,001
WAZ (Масса тела к возрасту)	$-1,24 \pm 1,05$ [Me = -1,28; -1,88–0,5]	$0,75 \pm 0,73$ [Me = 0,73; 0,26–1,19]	< 0,001
BAZ (ИМТ к возрасту)	$-0,6 \pm 1,29$ [Me = -0,66; -1,39–0,38]	$0,36 \pm 1,05$ [Me = 0,45; -0,05–1,11]	< 0,001
HCZ (ОГ к возрасту)	$-0,15 \pm 1,19$ [Me = 0; -0,86–0,61]	$0,63 \pm 0,58$ [Me = 0,67; 0,22–1,1]	< 0,001

Дефицит роста имели 72 из 114 воспитанников домов ребенка (63,16 %), причем у 10 из них (8,77 %) дефицит превышал -3 z, что свидетельствовало о выраженной задержке роста. Наиболее многочисленную группу воспитанников домов ребенка составили дети, чьи показатели были классифицированы как «-1–-2 z» (36,84 %, n = 42), среди детей из семей подобный показатель выявлен только в одном случае (2,27 %, p < 0,001). Также значимо чаще в группе институализированных детей встречались показатели, отнесенные в категорию «-2–-3 z» (11,57 %, n = 20), при этом в группе контроля таких значений отмечено не было (p < 0,03). Снижение соотношения массы тела к возрасту также выявлено у большинства воспитанников домов ребенка (68 из 114, 59,65 %). В группе институализированных детей отмечался высокий удельный вес массы тела ниже -1 z: у 38,6 % (n = 44) детей против 2,27 % (n = 1, p < 0,001) в группе контроля масса тела входила в диапазон от -1 до -2 z; а показатель в пределах -2–-3 z и менее 3 z имели соответственно 15,79 % (n = 18, p < 0,04) и 5,26 % (n = 6, p > 0,05) воспитанников домов ребенка (в группе контроля таких детей не было). При оценке по вневозрастному показателю WHZ («Масса тела к росту») обращает на себя внимание прежде всего преобладание в обеих группах средних показателей ($\pm 1 z$) – 53,51 % (n = 61) в группе детей из домов ребенка и 61,36 % (n = 27) – в группе детей из семей (p > 0,05), что свидетельствовало о равномерном уменьшении роста и массы тела, то есть об отсутствии выраженного дефицита последнего, позволяя исключить его алиментарный генез.

Распределение показателя окружности головы значимо отличалось между группами (p = 0,02). При этом наибольший удельный вес в обеих группах имели средние показатели: 62,28 % (n = 71) воспитанников домов ребенка и 70,45 % (n = 31) детей из семьи (p > 0,05). Однако, если все дети из семей имели средние

или выше средних показатели окружности головы, в группе «ДР» показатели почти каждого третьего ребенка (29,82 %) были ниже $-1 z$.

Отставание отмечено также в отношении нервно-психического развития. Сравнение НПР, достигнутого детьми обеих групп, выявило, что воспитанники домов ребенка имеют значимо более низкие показатели, чем дети из семей по всем шкалам (во всех случаях $p < 0,001$). Наименьшее отставание наблюдалось по направлениям «Грубые моторные навыки» Денверского теста и «Крупная моторика» Формализованной карты, что подтверждает данные литературы о наибольшей сохранности крупной моторики у институализированных детей.

Наибольшее отставание отмечено для показателей «Тонкая моторно-адаптивная деятельность» ($80,21 \pm 12,92$ [Me = 83,53; 75,00–90,32] DQ) и «Индивидуально-социальное развитие» ($80,79 \pm 12,93$ [Me = 77,27; 70,83–91,89] DQ) Денверского теста, а также по шкалам «Экспрессивная речь» ($78,73 \pm 7,7$ [Me = 80; 72–84] DQ) и «Конструирование» ($80,32 \pm 9,14$ [Me = 82; 75–87] DQ) Формализованной карты. Причем, по 7 шкалам из 11 условно «нормальный показатель», равный 100 DQ, достигнут не был.

Для оценки влияния анамнестических факторов на развитие детей, группа «ДР» (N = 114) была разделена на две подгруппы детей: 1) чьи показатели относятся к верхнему квартилю и 2) чей показатель ниже 75-го центиля. Из 180 анамнестических факторов и их градаций для НПР, оцененного с помощью Денверского теста, выявлены такие факторы риска, как диагноз «Перинатальное поражение центральной нервной системы» (отношение шансов (ОШ) 0,16; 95 %-й доверительный интервал (95 % ДИ): 0,04–0,72), «Дефект предсердной перегородки (Q21.1)» (ОШ 0,20; 95 % ДИ: 0,06–0,73), наличие аборт, предшествующих данной беременности (ОШ 0,15; 95 % ДИ: 0,04–0,52). Указание на угрозу прерывания беременности, напротив, имело положительный эффект (ОШ 4,00; 95 % ДИ: 1,26–12,72), что расценено нами как результат адекватной прегравидарной подготовки.

На уровень НПР, оцененный по Формализованной карте, влияли такие показатели, как перенесенное перинатальное поражение ЦНС (ОШ 0,15; 95 % ДИ: 0,03–0,68), неврологическая патология (ОШ 0,31; 95 % ДИ: 0,10–0,95) и расстройства питания (ОШ 0,12; 95 % ДИ: 0,02–0,96) в анамнезе, а также количество диагнозов, превышающее две и более нозологические единицы (ОШ 0,17; 95 % ДИ: 0,04–0,75).

Для показателя роста таких факторов отмечено не было. На развитие окружности головы отрицательное влияние оказывали предшествующие аборты (ОШ 0,36; 95 % ДИ: 0,13–0,98), а на массу тела – объединенный фактор «отягощенный акушерско-гинекологический анамнез» (ОШ 0,39; 95 % ДИ: 0,16–0,92), наличие гипотрофии на первом году жизни (ОШ 0,19; 95 % ДИ: 0,04–0,88), частые (8 и более в год) респираторные заболевания (ОШ 0,33; 95 % ДИ: 0,13–0,85), а также масса тела при рождении ниже 2500 г (ОШ 0,14; 95 % ДИ: 0,03–0,65).

Согласно опросникам, у воспитанников домов ребенка значимо выше оказались уровни тревожности ($3,89 \pm 2,58$ [Me = 4; 2–6] балла против $2,43 \pm 2,29$ [Me = 2; 1–3,5] балла соответственно, $p = 0,0006$), средние показатели ситуативной агрессивности у воспитанников домов ребенка были незначимо выше ($5,59 \pm 5,29$ [Me = 4,5; 0–8] балла), чем в группе контроля ($3,59 \pm 3,45$ [Me = 3; 1–4] балла,

$p = 0,147$), однако внутри исследуемых групп распределение отличалось ($p = 0,018$): частота среднего и повышенного уровней агрессивности в группе воспитанников домов ребенка составила 42,11 %, что было значимо выше, чем в группе детей из семей – 18,18 % ($p < 0,01$). Показатель устойчивой агрессивности в группе институализированных детей ($2,82 \pm 3,08$ [Me = 2; 0–5] балла) значимо ($p = 0,006$) превышал таковой у детей из семей ($1,09 \pm 1,29$ [Me = 1; 0–2] балла).

Тест «Выбери нужное лицо» подтвердил данные о повышенной тревожности институализированных детей, результаты которых более чем в 4 раза превысили соответствующий показатель группы контроля: $47,56 \pm 22,26$ [Me = 50,00; 28,57–71,43] балла против $11,36 \pm 5,62$ [Me = 7,14; 7,14–14,29] балла соответственно ($p < 0,0001$). Данные цветового теста также отражали негативный психоэмоциональный статус институализированных детей: сумма баллов в этой группе значимо ($p < 0,0001$) превышала показатель группы контроля, составив $5,67 \pm 3,14$ [Me = 5; 3–8] балла (в группе детей из семей – $2,09 \pm 1,01$ [Me = 2; 1–3] балла). В группе детей из домов ребенка значимо чаще отмечалось негативное психическое состояние низкой (55,26 %, $p < 0,001$) и средней (15,79 %, $p < 0,04$) степени.

Опросник сильных сторон и трудностей не выявил существенных отличий по шкале эмоциональных проблем ($1,09 \pm 1,26$ [Me = 1; 0–2] и $1,18 \pm 1,02$ [Me = 1; 0–2] балла у детей из домов ребенка и из семей соответственно, $p = 0,28$), однако показатель по шкале поведенческих проблем в группе институализированных детей ($5,34 \pm 3,36$ [Me = 6; 2–8] балла) почти в 2 раза превышал таковой у детей из семей ($2,57 \pm 1,55$ [Me = 2; 2–3] балла, $p < 0,0001$). Более высокие показатели выявлены также по шкалам «Гиперактивность» ($6,46 \pm 2,48$ [7; 5–8] балла и $4,11 \pm 1,88$ [Me = 4; 3–5] балла соответственно, $p < 0,0001$) и «Одноранговые проблемы (проблемы со сверстниками)» ($4,21 \pm 2,44$ [4; 3–6] балла и $2,0 \pm 2,01$ [Me = 2; 0,5–3] балла соответственно, $p < 0,0001$), а по шкале «Просоциальное поведение», по которой баллы начисляются в обратном порядке, – значимо меньшие ($5,79 \pm 2,32$ [Me = 6; 4–8] против $8,05 \pm 1,54$ [Me = 8; 7–9,5] балла в группе контроля, $p < 0,0001$). Общее число проблем в группе воспитанников домов ребенка также значимо превышало показатель детей из семей (соответственно $17,1 \pm 6,39$ [Me = 18; 12–22] балла и $9,86 \pm 3,97$ [Me = 10; 8–11] балла, $p < 0,0001$).

Разделение результатов на нормальные, пограничные и отклоняющиеся выявило, что по всем шкалам (в том числе и по шкале «Эмоциональные проблемы») нормальные показатели в группе институализированных детей встречались значимо ($p < 0,05$) реже, чем в группе детей из семей. Следует особо подчеркнуть, что более половины воспитанников домов ребенка имели признаки гиперактивности, что подтверждает данные литературы о высокой частоте симптомов синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) в этой группе детей (D. Golm и соавт., 2021).

Показатели качества жизни (КЖ), оцененные по двум шкалам, выявили ряд значимых изменений. Так, если показатель шкалы «Эмоциональное состояние», оцененный по методике PedsQL, был значимо выше в группе воспитанников домов ребенка ($p = 0,045$), то показатель «Душевное самочувствие» (KiddyKINDL) имел тенденцию к снижению ($p = 0,06$). Балл по шкале «Телесное самочувствие»

(KiddyKINDL) также значимо превышал результат группы контроля ($p = 0,011$). Показатели по шкалам «Уровень физической активности» (PedsQL), «Общение» (PedsQL) значимо не отличались ($p = 0,16$ и $p = 0,21$ соответственно). В то же время баллы по шкалам «Самооценка» (KiddyKINDL) и «Друзья» (KiddyKINDL) значимо отличались в меньшую сторону в группе детей из домов ребенка ($p = 0,0001$ и $p = 0,012$ соответственно).

Эмоциональные изменения, выявленные в группе институализированных детей, закономерно отразились на функционировании ВНС, активности и балансе её звеньев (Рисунок 1).

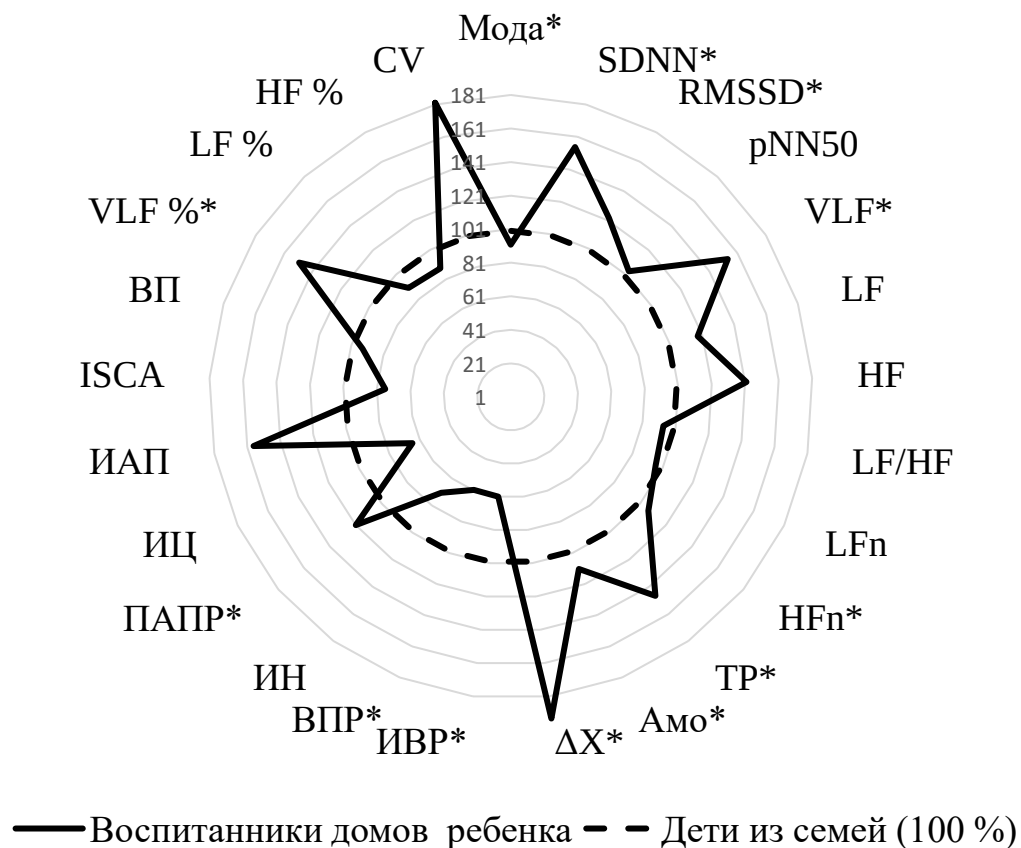


Рисунок 1 – Отличия показателей вариабельности сердечного ритма у детей обследованных групп (* – $p < 0,05$)

При оценке ВСР посредством КИГ отмечено, что показатель моды в группе детей, лишенных родительской опеки, был значимо ниже, чем в группе контроля ($0,56 \pm 0,06$ [Me = 0,55; 0,5–0,6] секунды и $0,6 \pm 0,07$ [Me = 0,6; 0,55–0,65] секунды соответственно, $p = 0,0008$). Как известно, меньшая величина моды предполагает более высокую частоту сердечных сокращений, что соответствовало более высокому уровню активности симпатического звена ВНС, о чем свидетельствовали более высокие значения АМо ($40,68 \pm 11,79$ [Me = 41,44; 31,6–49,8] % в группе воспитанников домов ребенка и $35,74 \pm 10,57$ [Me = 37,18; 30,6–41,95] % в группе детей из семей, $p = 0,01$). С другой стороны, величина вариационного размаха, отражающая активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ПНС), также оказалась значимо выше в группе институализированных детей

($0,71 \pm 0,35$ [Me = 0,68; 0,4–1,0] секунды, в группе контроля – $0,5 \pm 0,34$ [Me = 0,35; 0,25–0,65] секунды, $p = 0,0006$). Другие статистические показатели, отражающие вагусное влияние на сердце, также были значимо выше в группе «ДР»: SDNN составил в этой группе $139,88 \pm 73,63$ [Me = 121,56; 90,5–180,39] мс, в контрольной группе – $95,18 \pm 57,99$ [Me = 78,5; 57,45–107,95] мс ($p = 0,00006$); RMSSD – $125,11 \pm 70,51$ [Me = 105,9; 79,88–165,96] мс и $100,71 \pm 62,54$ [Me = 86,42; 52,9–133,47] мс соответственно ($p = 0,02$); коэффициент вариации (CV) – $25,49 \pm 13,74$ [Me = 21,5; 16,27–34,42] % и $15,88 \pm 9,6$ [Me = 11,81; 9,25–19,67] % соответственно ($p < 0,0001$). При этом показатель pNN50 между группами значимо не отличался. Одновременное увеличение симпатических и парасимпатических влияний на сердце расценена нами как напряженность регуляторных механизмов, то есть как фаза напряженной адаптации СВД.

Индексы, рассчитанные на основании вышеуказанных показателей, также свидетельствовали о нарушении баланса между звеньями ВНС. Так, в группе институализированных детей индекс напряжения (ИН) составил $84,62 \pm 91,37$ [Me = 57,35; 28,85–91,18] у. е., что оказалось ниже, чем в группе детей из семей ($100,72 \pm 80,05$ [Me = 79,99; 35,31–135,0] у.е.) на уровне тенденции ($p = 0,09$), и позволяет говорить о смещении баланса в сторону ПСНС. В свою очередь, значимое уменьшение индекса вегетативного равновесия (в группе воспитанников домов ребенка – $91,68 \pm 92,68$ [Me = 61,27; 35,11–101,67] у. е., в группе детей из семей – $116,95 \pm 89,98$ [Me = 100,04; 41,48–158,54] у. е., $p = 0,04$), подтвердило большую степень активации ПСНС.

Вегетативный показатель ритма также был ниже в группе детей, лишенных материнской опеки ($3,83 \pm 3,55$ [Me = 2,78; 1,85–4,44] у. е. и $5,17 \pm 3,38$ [Me = 4,58; 2,48–7,27] у. е. соответственно, $p = 0,004$), свидетельствуя таким образом о большем вагусном влиянии в группе институализированных детей. В то же время более высокие значения показателя адекватности процессов регуляции ($74,28 \pm 24,14$ [Me = 74,95; 56,0–91,12] у. е. и $61,1 \pm 20,81$ [Me = 61,94; 51,54–75,33] у. е. соответственно, $p = 0,003$) свидетельствовали о выраженном увеличении активности СНС. Исходя из соотношения вышеуказанных индексов, можно утверждать о повышении активности обоих звеньев ВНС с преобладанием парасимпатического влияния.

Для более точной оценки показателей variability сердечного ритма был использован центильный метод (Е. А. Калужный и соавт., 2011), позволяющий выделить типичные для данного возраста значения, а также ниже и выше типичных. Распределение по центильным коридорам в обследованных группах отличается как для АМо ($p = 0,007$), так и для ΔX ($p = 0,003$), причем амплитуда моды выше типичных для данной возрастной группы величин отмечалась в 2,3 раза чаще ($42,11$ % ($n = 48$) и $18,18$ % ($n = 8$) соответственно, $p < 0,01$), вариационный размах – у $71,93$ % ($n = 82$) воспитанников домов ребенка и $43,18$ % ($n = 19$) детей из семей ($p < 0,001$).

Распределение вариантов СВД, оцененное по этому методу, значимо отличалось между группами ($p = 0,005$). Наиболее выраженные изменения выявлены по частоте вегетативной дисфункции с сочетанной активацией обоих звеньев ВНС ($28,07$ % ($n = 32$) и $4,55$ % ($n = 2$) у воспитанников домов ребенка и

детей из семей соответственно, $p < 0,01$). В то же время 88,64 % ($n = 39$) детей контрольной группы имели нормальный исходный вегетативный тонус, что было значимо ($p < 0,001$) выше, чем в группе «ДР» – 66,67 % ($n = 76$).

Результаты подтверждаются также изменениями спектральных характеристик ВСР. Мощность HF была в 1,5 раза выше в группе «ДР» ($2822,26 \pm 2800,51$ [Me = 1767,54; 816,4–3785,74] мс^2) по сравнению с показателем детей из семей ($1876,17 \pm 1875,53$ [Me = 1246,68; 777,52–2209,15] мс^2 , $p = 0,057$), а мощность LF превышала показатель контрольной группы на 20,73 % ($1729,81 \pm 1255,33$ [Me = 1350,5; 712,0–2435,0] мс^2 и $1432,8 \pm 1264,2$ [Me = 1143,65; 456,31–1838,17] мс^2 соответственно, $p = 0,097$).

Соотношение LF/HF также статистически значимо не отличалось ($1,46 \pm 2,46$ [Me = 0,81; 0,38–1,43] у. е. и $1,1 \pm 0,72$ [Me = 0,87; 0,6–1,55] у. е. в группах детей из домов ребенка и семей соответственно, $p = 0,37$), что объясняется сочетанной активизацией обоих звеньев ВНС. Повышение общей мощности спектра также является следствием смещением баланса в сторону ПНС (показатель TP составил $5487,11 \pm 3888,57$ [Me = 5063,76; 2558,29–7421,76] мс^2 и $4191,19 \pm 3274,02$ [Me = 3432,2; 1878,08–4993,16] мс^2 соответственно, $p = 0,04$).

Об избыточности предъявляемой нагрузки свидетельствует увеличение в 1,5 раза медианы мощности VLF, которая составила у институализированных детей $1156,11 \pm 2215,57$ [Me = 772,67; 406,0–1048,62] мс^2 , у их сверстников из семей – лишь $1150,15 \pm 3508,87$ [Me = 501,09; 204,44–686,18] мс^2 ($p = 0,003$). Также значимо выше ($p = 0,03$) была доля спектра, приходящаяся на волны очень низких частот (VLF, %), что свидетельствовало о повышении активности центрального контура регуляции (ЦКР) для поддержания баланса между звеньями ВНС и энергодефицитности происходящих компенсаторных процессов.

Поскольку избыточное преобладание парасимпатического звена ВНС может или отражать нарастание декомпенсации стресса, испытываемого детьми, лишенными материнской опеки, или быть следствием недостаточности стимулирующих влияний окружающей обстановки, которая в условиях дома ребенка отличается «постоянством многообразия» (обилие различных раздражителей характеризуется определенным постоянством: окружающие люди, игрушки и даже режим дня не несут в себе элемента новизны, но в то же время, как правило, и не становятся своими, то есть не имеют эмоциональной окраски), нами была проведена оценка вегетативной реактивности (ВР), то есть функционального резерва ВНС.

Изменения, выявленные у институализированных детей, позволяют говорить о снижении у них компенсаторных возможностей ВНС. Отличия по распределению вариантов ВР между группами были статистически значимы ($p = 0,0006$). Более половины воспитанников домов ребенка продемонстрировали асимпатикотонический вариант ВР (51,75 %, $n = 75$), в то время как в группе контроля такой ответ на ортостаз выявлен только в 36,36 % случаев ($n = 16$, $p < 0,03$), что значимо ниже. У детей из семей, напротив, отмечалась более высокая, чем у их сверстников, воспитывающихся в учреждениях закрытого типа, частота гиперсимпатикотонического варианта ВР (20,45 % ($n = 9$) в группе детей из семей и 2,63 % ($n = 3$) в группе институализированных детей, $p < 0,001$). Таким образом,

отмечалась неадекватная реакция на нагрузку, связанную с переходом в вертикальное положение: увеличение парасимпатических показателей: вариационного размаха ($c\ 0,71 \pm 0,35$ [Me = 0,68; 0,4–1,0] с до $0,87 \pm 0,3$ [Me = 0,82; 0,68–1,1] с, $p = 0,03$), SDNN ($c\ 139,88 \pm 73,63$ [Me = 121,56; 90,5–180,39] мс до $175,51 \pm 93,85$ [Me = 154,82; 103,53–246,52] мс, $p = 0,02$), RMSSD ($c\ 125,11 \pm 70,51$ [Me = 105,9; 79,88–165,96] мс до $168,38 \pm 83,69$ [Me = 163,24; 96,4–243,6] мс, $p = 0,00008$), снижение ИВР, свидетельствующее о смещении баланса в сторону ПСНС ($c\ 91,68 \pm 92,68$ [Me = 61,27; 35,11–101,67] у. е. до $59,65 \pm 61,31$ [Me = 42,28; 27,04–71,17] у. е., $p = 0,02$). В свою очередь, рост VLF ($c\ 1156,11 \pm 2215,57$ [Me = 772,67; 406,0–1048,62] мс² до $1466,17 \pm 1341,7$ [Me = 1105,47; 412,4–2345,16] мс², $p = 0,06$) и снижение ИАПЦ (ISCA) ($c\ 3,04 \pm 6,36$ [Me = 1,68; 1,19–3,06] у. е. до $1,5 \pm 1,0$ [Me = 1,23; 0,81–1,93] у. е., $p = 0,003$) отражали увеличение вклада волн очень низких частот, то есть о подключении ЦКР и являлись подтверждением избыточности нагрузки на ВНС.

Общее число проблем, выявленное при помощи ССТ теста, положительно значимо ($p < 0,05$) коррелировало преимущественно с парасимпатическими показателями: SDNN ($\rho = 0,27$), HF ($\rho = 0,22$), HF, % ($\rho = 0,19$), общей мощностью спектра ($\rho = 0,19$) и коэффициентом вариации ($\rho = 0,23$), а также с LF ($\rho = 0,18$), который имеет парасимпатический компонент. В то же время однонаправленность общего балла ССТ теста с индексами централизации ($\rho = 0,26$) и ISCA ($\rho = 0,19$) и обратная зависимость с индексом активации подкорковых нервных центров (ИАП) ($\rho = -0,27$) позволили говорить о положительном влиянии СНС на поведение воспитанников домов ребенка. При этом парасимпатическая активность была признаком, ухудшающим гиперактивность. Выраженность гиперактивности снижали показатели, имеющие симпатическую природу (LFn ($\rho = -0,20$), LF/HF ($\rho = -0,22$), повышали, напротив, парасимпатические показатели: HF ($\rho = 0,24$), HF, % ($\rho = 0,26$) и HFn ($\rho = 0,20$), а также с индексом централизации (ИЦ) ($\rho = 0,29$) и ISCA ($\rho = 0,26$). Обратная корреляция с ИАП также подтверждает значительное влияние ПСНС на формирование гиперактивности детей ($\rho = -0,32$).

Результаты теста тревожности «Выбери нужное лицо» и цветового теста значимо не коррелировали с показателями КИГ. В то же время уровень тревожности, оцененный по методике Г. П. Лаврентьевой и Т. М. Титаренко (1992), был обратно пропорционален мощности низкочастотных колебаний ($\rho = -0,33$), а уровни ситуативной ($\rho = -0,42$) и устойчивой агрессивности ($\rho = -0,20$) – мощности низкочастотных колебаний.

Суммарный показатель количества проблем со сном значимо не отличался между группами ($46,41 \pm 6,39$ [Me = 47; 40–52] балла в группе детей из домов ребенка и $46,25 \pm 7,44$ [Me = 45; 42–48,5] в группе детей из семей, $p = 0,62$), что подтверждает данные Е. А. Воробьевой (2008), однако показатели продолжительности сна и задержки засыпания были значимо выше в группе институализированных дошкольников. Оценка продолжительности сна составила $4,74 \pm 1,99$ [Me = 5; 3–7] балла в группе детей из домов ребенка и $3,48 \pm 0,95$ [Me = 3; 3–3,5] балла у детей из семей ($p = 0,0009$), а задержка наступления сна – $2,01 \pm 0,9$ [Me = 2; 1–3] и $1,39 \pm 0,58$ [Me = 1; 1–2] балла соответственно ($p = 0,0003$). Причиной сниженной латентности сна мы предположили низкий уровень

мелатонина в вечернее время, что было подтверждено в последующем лабораторными данными.

Корреляционный анализ выявил статистически значимую ($p < 0,05$) прямую связь суммарного показателя нарушений качества сна с уровнями тревожности ($p = 0,36$), ситуативной ($p = 0,30$) и устойчивой ($p = 0,21$) агрессивности. Показатель тревожности также положительно коррелировал с отклонениями, оцениваемыми по шкалам «Задержка наступления сна» ($p = 0,21$), «Продолжительность сна» ($p = 0,36$), «Тревожность сна» ($p = 0,33$), «Парасомнии» ($p = 0,23$) и «Дневная сонливость» ($p = 0,20$). ИАП прямо коррелировал с суммарным баллом нарушений сна ($p = 0,38$), что свидетельствует о выраженном отрицательном влиянии активности ЦКР на качество сна, что подтверждается корреляциями с VLF, % ($p = 0,39$), а также с ИЦ ($p = -0,40$) и ISCA ($p = -0,30$). Данное утверждение подтверждается также положительной корреляцией VLF с выраженностью сопротивлений укладыванию ($p = 0,30$). Отмечена положительная корреляционная связь VLF с баллами по шкалам «Задержка наступления сна» ($p = 0,39$) и «Дневная сонливость» ($p = 0,20$), что позволяет предложить данные показатели в качестве признаков избыточной нагрузки адаптационных систем.

Снижение латентности сна, по нашим данным, вероятнее всего были обусловлены выраженным десинхронозом. В частности, показатель вечернего мелатонина в группе «ДР» ($21,35 \pm 14,2$ [Me = 16,34; 11,4–32,8] пг/мл) оказался значимо ниже уровней группы «ДС» ($30,67 \pm 20,47$ [Me = 33,35; 10,35–48,2] пг/мл, $p = 0,02$), утренние значения, напротив, были значимо выше ($8,14 \pm 8,74$ [Me = 4,15; 2,8–8,6] пг/мл и $5,08 \pm 8,68$ [Me = 2,6; 2,3–3,65] пг/мл соответственно, $p = 0,0004$). Положительная связь концентраций мелатонина в утренних порциях слюны с тревожностью ($p = 0,19$) и устойчивой агрессивностью ($p = 0,23$), наряду с отрицательной связью уровней в вечерних порциях слюны с показателем ситуативной агрессивности ($p = -0,21$), косвенно подтверждали его антистрессовый эффект.

Закономерным мы считаем выявленные нами у детей, лишенных родительской опеки, значимо более высокие, чем у сверстников из семей, показатели базальных уровней кортизола ($28,15 \pm 18,91$ [Me = 21,4; 15,4–38,6] нг/мл и $15,36 \pm 6,38$ [Me = 13,45; 9,75–20,7] нг/мл соответственно, $p = 0,000023$), а также уровни кортизола в вечерней порции слюны ($10,33 \pm 8,33$ [6,9; 3,6–16,4] нг/мл и $4,1 \pm 2,19$ [4,16; 2,73–4,65] нг/мл соответственно, $p = 0,000013$). Соотношение средних показателей утреннего и вечернего уровней кортизола составило 3,75 у детей из семей и 2,73 у воспитанников домов ребенка, что можно расценить как уплощение кривой суточного ритма синтеза кортизола ($p = 0,18$), которую многие авторы предлагают считать признаком «токсического» хронического стресса (Н. Franke, 2014; P. Fisher et al., 2015).

Показатели стимулированного кортизола значимо не отличались, однако реактивность ГГН оси была снижена на 40 % ($p = 0,003$), а АКТГ снижен на уровне тенденции ($7,21 \pm 2,61$ [Me = 6,77; 4,57–9,97] пг/мл и $8,68 \pm 4,13$ [Me = 7,37; 5,77–10,87] пг/мл соответственно, $p = 0,08$), что расценено нами как переход из стадии относительной компенсации к декомпенсации. При этом у детей, лишенных

родительской опеки, выявлено значимо меньше высоких показателей АКТГ (6,14 %, $p < 0,02$).

Выявлены также значимо более низкие концентрации адреналина ($54,28 \pm 40,75$ [Me = 37,1; 22,8–82,7] пг/мл и $129,78 \pm 131,85$ [Me = 90,55; 47,4–150,35] пг/мл соответственно, $p = 0,00005$), а показатели норадреналина также тяготели к более низким значениям ($197,31 \pm 153,72$ [Me = 137,95; 88,4–251,7] пг/мл и $269,57 \pm 377,49$ [Me = 183,55; 116,05–247,7] пг/мл соответственно, $p = 0,20$).

Выяснилось, что базальный уровень кортизола положительно коррелировал с показателями тревожности ($\rho = 0,29$), ситуативной ($\rho = 0,26$) и устойчивой ($\rho = 0,31$) агрессивности, результаты теста «Выбери нужное лицо» – с уровнями стимулированного кортизола ($\rho = 0,35$), а содержание кортизола в вечерних пробах – с устойчивой агрессивностью ($\rho = 0,25$) и величиной баллов по методике «Паровозик» ($\rho = 0,19$). Наряду с этим уровни базального кортизола прямо коррелировали с показателями КИГ, имеющими симпатическую природу, подтверждая симпатический генез его повышения, и обратно – с парасимпатическими компонентами: SDNN ($\rho = -0,20$), HF ($\rho = -0,23$), HFn ($\rho = -0,19$), HF, % ($\rho = -0,20$) и ИЦ ($\rho = -0,19$), с LFn ($\rho = 0,19$), LF/HF ($\rho = 0,21$), LF, % ($\rho = 0,21$) и ИАП ($\rho = 0,22$). Параллельно этому АКТГ положительно коррелировал с LF, % ($\rho = 0,20$) и ИАП ($\rho = 0,20$), однако, исходя из значений ИАП, следует полагать, что поддержание состояния субкомпенсации происходило за счет ЦКР ВНС.

Ответ на нагрузку, оцениваемый при помощи соотношения ИН2/ИН1 показал отрицательный коэффициент корреляции с уровнями адреналина ($\rho = -0,21$) и положительный – с уровнями норадреналина ($\rho = 0,29$), что отражало бóльшую значимость симпатической иннервации, а не выброса надпочечниками адреналина для поддержания адекватной вегетативной реактивности. Выявленная отрицательная корреляция показателей норадреналина с VLF, % ($\rho = -0,47$) свидетельствовало о нецелесообразности подключения ЦКР в случае сохранного функционирования СНС.

Уровни базального кортизола значимо положительно коррелировали с количеством пробуждений ($\rho = 0,22$), выраженностью парасомний ($\rho = 0,34$), продолжительностью ($\rho = 0,43$) и тревожностью ($\rho = 0,29$) сна, а также общим количеством проблем со сном ($\rho = 0,43$). Уровни вечернего кортизола – с показателем продолжительности сна ($\rho = 0,23$) и общим количеством проблем со сном ($\rho = 0,22$). В свою очередь, отрицательные корреляционные связи норадреналина как фактора, отражающего сохранность САС, с показателями «Продолжительность сна» ($\rho = -0,21$), «Парасомнии» ($\rho = -0,41$), «Дневная сонливость» ($\rho = -0,29$) и общим количеством проблем со сном ($\rho = -0,30$) позволяет говорить о прогностической роли этих компонентов качества сна в диагностике САС у воспитанников домов ребенка.

Базальные уровни кортизола положительно коррелировали с большинством показателей: уровнями кортизола в порциях № 2 ($\rho = 0,27$) и в вечерних порциях ($\rho = 0,53$), а также пролактина ($\rho = 0,61$) и АКТГ ($\rho = 0,60$). Стимулированный кортизол также был прямо пропорционален уровню кортизола в вечернее время ($\rho = 0,25$) и АКТГ ($\rho = 0,30$). В свою очередь, показатели кортизола перед сном

положительно коррелировали с уровнями пролактина ($\rho = 0,38$) и АКТГ ($\rho = 0,34$), которые также коррелировали между собой ($\rho = 0,51$). Отрицательные коэффициенты корреляции для адреналина ($\rho = -0,28$) и норадреналина ($\rho = -0,27$) с уровнями утреннего мелатонина, отражают влияние десинхроноза на симпатoadреналовую систему, а положительные корреляции между уровнями мелатонина в утренних порциях с показателями пролактина ($\rho = 0,25$) и АКТГ ($\rho = 0,19$), совместно с отрицательными зависимостями между уровнями мелатонина в вечернее время и показателями кортизола в базальной ($\rho = -0,19$) и вечерней ($\rho = -0,23$) порциях, свидетельствовали как об антистрессовой активности эпифизарного гормона, так и об определенной сохранности его влияния на ритм синтеза кортизола, а, значит, и о его терапевтическом потенциале (Рисунок 2).

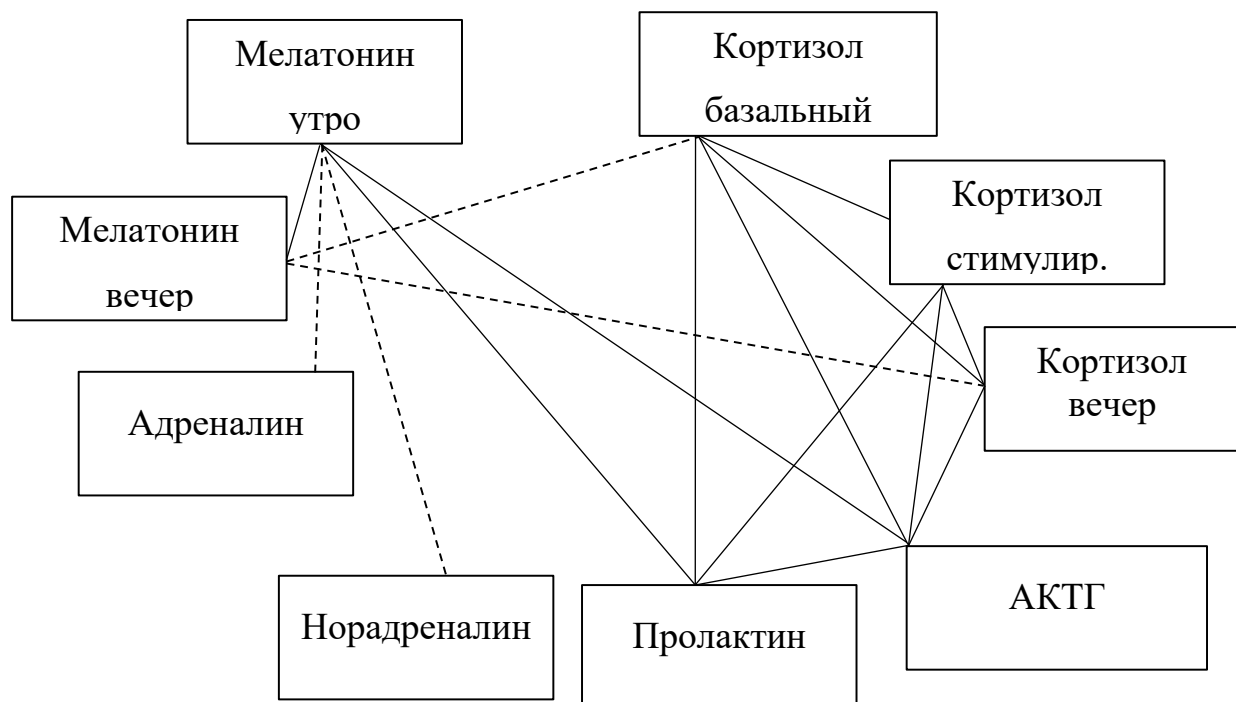


Рисунок 2 – Корреляционные плеяды основных гормонов стресса (сплошная линия – прямая связь, пунктир – обратная)

Нами установлен также выраженный дисбаланс тиреоидной системы, об активации которой свидетельствовали высокие показатели ТТГ ($2,31 \pm 1,04$ [Ме = 2,16; 1,32–3,14] мкМЕ/мл и $1,4 \pm 0,48$ [Ме = 1,38; 1,12–1,62] мкМЕ/мл в группах воспитанников домов ребенка и детей из семей соответственно, $p < 0,0001$) и общего T_4 ($146,38 \pm 41,11$ [Ме = 141,7; 116,3–176,2] нмоль/л и $103,85 \pm 18,48$ [Ме = 104,59; 94,65–115,8] нмоль/л соответственно, $p < 0,0001$). Однако концентрация общего T_3 была значимо ниже ($2,8 \pm 0,47$ [Ме = 2,79; 2,42–3,22] нмоль/л по сравнению с $3,04 \pm 0,65$ [Ме = 3,06; 2,69–3,64] нмоль/л соответственно, $p = 0,005$), что отразилось на показателе T_4/T_3 , который был в 1,82 раза выше в группе институализированных детей ($p = 0,0002$), что, по нашему мнению, является результатом влияния повышенных доз кортизола на активность тканевых дейодиназ.

Кроме того, показано, что инсулин и ДГЭА-сульфат находятся в антагонистических отношениях с кортизолом. О преобладании катаболической направленности метаболизма и дефиците антистрессовых систем у детей, лишенных родительской опеки, свидетельствовали значимые повышения соотношений кортизол/инсулин ($6,04 \pm 4,96$ [Me = 4,45; 2,83–6,97] у. е. против $4,19 \pm 7,59$ [Me = 2,37; 1,29–3,94] у. е. в группах детей из домов ребенка и из семей соответственно, $p < 0,0001$) и кортизол/ДГЭА-сульфат ($39,41 \pm 27,3$ [Me = 30,79; 20,14–52,56] у. е. и $22,19 \pm 13,37$ [Me = 20,11; 13,43–27,37] у. е. соответственно, $p < 0,0001$).

Корреляционный анализ подтвердил высокий уровень аллостатической нагрузки и ее связь с изменениями гормонального профиля. Согласно полученным данным, уровни трийодтиронина отрицательно коррелировали с показателями базального кортизола ($\rho = -0,19$), соотношением кортизол/ДГЭА-сульфат ($\rho = -0,23$), концентрациями пролактина ($\rho = -0,20$) и утреннего мелатонина ($\rho = -0,21$), отражая таким образом негативное влияние стресса и десинхроноза на функционирование тиреоидной системы. В то же время отмечена положительная зависимость между T_3 и уровнями норадреналина ($\rho = 0,40$), подтверждающая синергичность тиреоидной и симпатoadреналовой систем.

Установлено также, что трийодтиронин отрицательно коррелировал с показателем VLF, % ($\rho = -0,39$) и положительно – с ISCA ($\rho = 0,22$), что отражало угнетающее влияние ЦКР на выработку T_3 . Соотношение кортизол/ДГЭА-сульфат положительно коррелировало с показателями, отражающими вагусную активность (SDNN ($\rho = 0,21$), HF ($\rho = 0,23$), HFn ($\rho = 0,20$), HF, % ($\rho = 0,20$), а также с ИЦ ($\rho = 0,19$)) и отрицательно – с показателями, имеющими симпатическую направленность (LFn ($\rho = -0,20$), LF, % ($\rho = -0,21$), LF/HF ($\rho = -0,21$)), подтверждая отрицательную роль избыточной активности ПНС. Для соотношения кортизол/инсулин выявлены отрицательные коэффициенты с ИЦ ($\rho = -0,24$) и ISCA ($\rho = -0,24$) и положительные – с ИАП ($\rho = 0,19$) и VLF, % ($\rho = 0,22$), свидетельствующие о сопряженности активности ЦКР и смещения баланса метаболических процессов в катаболическую сторону.

Важным представляется также, что дисбаланс регуляторных механизмов отражается прежде всего на темпах физического и нервно-психического развития. Система регуляции роста у воспитанников домов ребенка отличалась повышением уровней ИФР-1 ($68,22 \pm 40,84$ [Me = 59,07; 34,75–101,66] нг/мл и $53,81 \pm 32,84$ [Me = 41,57; 28,7–74,54] нг/мл соответственно, $p = 0,048$) на фоне отсутствия значимых изменений концентрации СТГ ($3,71 \pm 5,57$ [Me = 0,87; 0,24–5,4] мМЕ/л и $2,62 \pm 3,99$ [Me = 0,89; 0,57–2,44] мМЕ/л соответственно, $p = 0,49$). Нормальные массово-ростовые соотношения и повышенные уровни ИФР-1 позволяют исключить голодание как причину задержки физического развития у институализированных детей. Данный постулат подтвердился также отсутствием значимых отличий по концентрации в сыворотке крови белка ($56,66 \pm 12,03$ [Me = 59,7; 44,3–68,4] г/л и $60,07 \pm 9,75$ [Me = 61,65; 56,1–63,95] г/л соответственно, $p = 0,60$), кальция ($2,25 \pm 0,37$ [Me = 2,32; 1,98–2,59] ммоль/л и $2,28 \pm 0,45$ [Me = 2,38; 2,22–2,53] ммоль/л соответственно, $p = 0,46$) и глюкозы ($3,83 \pm 0,51$ [Me = 3,75; 3,4–4,3] ммоль/л и $4,01 \pm 0,69$ [Me = 4,14; 3,45–4,48] ммоль/л

соответственно, $p = 0,20$). Значимо более низкий уровень креатинина, выявленный у воспитанников домов ребенка ($41,24 \pm 12,68$ [Me = 42,5; 33,6–50,3] мкмоль/л и $63,87 \pm 25,98$ [Me = 64,4; 42,9–80,45] мкмоль/л соответственно, $p < 0,0001$), мы расцениваем как отражение низкого уровня распада белка и высокой степени его потребления тканями, что позволяет рекомендовать модификацию диеты с увеличением объема белковой пищи в рационе воспитанников домов ребенка.

Учитывая низкую вероятность нутритивного дефицита и нормальные показатели СТГ, мы считаем наиболее вероятной причиной задержки физического развития влияние повышенных концентраций кортизола на рецепторный аппарат ИФР-1 (о чем косвенно свидетельствуют высокие его концентрации) и ростовую пластинку в целом, что подтверждается литературными данными о выявлении линий задержки роста на рентгенограммах у детей с психосоциальной низкорослостью (R. J. Hernandez и соавт., 1978).

Примечательно также, что уровни ИФР-1 значимо отрицательно коррелировали с концентрацией АКТГ ($\rho = -0,20$) и кортизола в стимулированной порции утренней слюны ($\rho = -0,42$). Учитывая данные о более низких показателях АКТГ у воспитанников домов ребенка, его более высокие величины (то есть сохранная функция ГН оси) соответствует более низким показателям ИФР-1, подтверждая влияние ГН оси на активность соматомединов.

Корреляционный анализ выявил обратную корреляционную связь индекса Тура с показателями, характеризующими активность ПСНС: RMSSD ($\rho = -0,20$) и вариационным размахом ($\rho = -0,19$) и прямую – с ВПР ($\rho = 0,20$), а индекс Эрисмана при этом положительно коррелировал с АМо ($\rho = 0,21$), из чего следует, что активность СНС связана с лучшей упитанностью, а ПСНС, напротив, приводит к снижению этого показателя. Такой дисбаланс в очередной раз подтверждает избыточность активности ПСНС у институализированных дошкольников.

Важной с точки зрения оценки аллостатической нагрузки нам представляется положительная корреляционная зависимость между показателем HAZ и уровнями стимулированного кортизола ($\rho = 0,22$). О важности полноценной активности симпатoadренальной системы для набора массы тела свидетельствуют установленные положительные корреляционные зависимости уровней адреналина с WHZ ($\rho = 0,19$) и BAZ ($\rho = 0,20$).

Для выявления факторов, нарушающих НПР, нами были выбраны три основных патогенетических направления и оценены показатели, их характеризующие: повреждение нейронов (НСЕ), апоптотическая активность (ФНО- α), дефицит нейротрофической поддержки (BDNF). Уровень НСЕ значимо не отличался ($3,86 \pm 2,73$ [Me = 2,87; 1,84–4,8] нг/мл и $5,11 \pm 8,57$ [Me = 2,84; 1,79–3,87] нг/мл соответственно, $p = 0,47$), что позволяет говорить о минимальном разрушении нейронов в этом возрасте. При этом ФНО- α был более, чем в 2 раза выше в группе детей из домов ребенка ($2,97 \pm 1,99$ [Me = 2,58; 1,35–3,84] пг/мл и $1,38 \pm 0,84$ [Me = 1,3; 0,7–2,05] пг/мл соответственно, $p < 0,0001$), а BDNF – снижены более, чем в 2 раза ($76,42 \pm 57,01$ [Me = 57,55; 23,4–138,4] пг/мл и $162,55 \pm 123,86$ [Me = 128,06; 74,67–208,62] пг/мл соответственно, $p < 0,0001$), что привело к дефициту нейротрофической поддержки: соотношение BDNF/ФНО- α в группе «ДР» в 6,8 раза ниже, чем в группе «ДС» ($44,04 \pm 60,6$ [Me = 22,81; 10,14–

50,49] у. е. и $300,95 \pm 625,13$ [Me = 81,92; 56,2–215,63] у.е. соответственно, $p < 0,0001$). Уровень BDNF положительно коррелировал с развитием экспрессивной речи ($p = 0,20$) и интеллекта ($p = 0,21$), что позволяет говорить о дефиците нейротрофической поддержки как основном факторе задержки НПР институализированных детей. Определено также, что концентрация кортизола в вечерних порциях слюны негативно влияла на показатель тонкой моторики, оцененный с помощью Денверского теста ($p = -0,30$).

Концентрации дофамина у воспитанников домов ребенка оказались значительно ниже по сравнению с аналогичными показателями детей из семей ($29,47 \pm 21,53$ [Me = 22,5; 11,0–44,0] пг/мл и $129,41 \pm 137,39$ [Me = 90,5; 43,5–131,0] пг/мл соответственно, $p < 0,0001$), что может быть одной из причин высокой частоты СДВГ. Наиболее вероятной причиной снижения дофамина мы полагаем его интенсивное потребление в цикле синтеза гормонов САС, ввиду чего диету воспитанников домов ребенка целесообразно обогащать продуктами, содержащими триптофан.

Ожидаемая гипомagneмия, учитывая данные о высоком потреблении магния при стрессе, не выявлена в группе воспитанников домов ребенка, напротив, у них отмечено более высокое содержание магния ($1,0 \pm 0,11$ [Me = 1,02; 0,9–1,1] ммоль/л против $0,96 \pm 0,05$ [Me = 0,96; 0,92–0,99] ммоль/л соответственно, $p = 0,02$). В то же время содержание данного микроэлемента положительно коррелировало с уровнями кортизола во всех порциях и отрицательно – с вечерними показателями мелатонина ($p = -0,24$), что расценено нами как результат мобилизации магния из депо и определяет необходимость дополнительных исследований тканевого дефицита.

Среди патогенетических аспектов формирования задержки роста у институализированных детей наиболее вероятным представляется угнетение высокими концентрациями глюкокортикоидов рецепторной передачи сигнала ИФР-1 и вызванный этой же причиной тканевой гипотиреоз, связанный с нарушением активности дейодиназ при хроническом стрессе. Отставание в нервно-психическом развитии также связано с несколькими причинами: дефицитом тиреоидных гормонов, высокими уровнями апоптотической активности, а более всего – с выраженным дефицитом нейротрофической поддержки.

Недостаточность функциональных резервов ВНС (преобладание асимпатотонического варианта ВР) и ГГН системы (снижение реактивности ГГН системы), а также продолжительность институционализации у детей, вошедших в наше исследование (в среднем – 1,6 года, то есть критический период воздействия институционализации), позволяют утверждать, что полученные нами результаты отражают переход из стадии компенсации в стадию декомпенсации хронической стрессовой реакции, то есть формирование дистресса, что требует вмешательств, основанных на выявленных изменениях.

В обобщенном виде схема патогенеза задержки физического и нервно-психического развития у детей, лишенных родительской опеки, представлена на Рисунке 3.



Рисунок 3 – Обобщенная схема основных патогенетических механизмов формирования задержки развития институализированных детей при госпитальном синдроме (сплошная линия – угнетающее влияние, пунктир – стимулирующее влияние, курсив – вероятные звенья патогенеза)

В условиях невозможности деинституционализации требуется сочетание подходов как основанных на теории привязанности, которые сами по себе в значительной степени могут уменьшить психоэмоциональный стресс, связанный с отрывом от родителей и воздействием депривационных условий, и привести к восстановлению показателей роста, так и задействующих абилитационно-реабилитационные возможности домов ребенка. Учитывая, что в структуре деятельности домов ребенка 50–70 % всего объема работы занимает медицинская реабилитация, осуществляемая и направляемая прежде всего педиатрической службой, она может стать мощным инструментом, дополняющим, а при невозможности реформирования домов ребенка и в какой-то мере заменяющим психологические методики. Основной целью проводимых мероприятий при этом следует определить восстановление функциональной активности регуляторных систем и предотвращение развития необратимых последствий, то есть сохранение потенциала для дальнейшего развития детей, лишенных родительской опеки.

Предложенный нами комплекс дифференцированных абилитационно-реабилитационных мероприятий включал:

1. Организационные мероприятия: оптимизацию режима дня (увеличение прогулок утром и вечером, сон на свежем воздухе), повышение физической активности (введение физкультминуток, активных игр, направляемых и контролируемых воспитателем) в помещении и на прогулках, внедрение сеансов купания в открытом бассейне летом.

2. Психологические мероприятия: музыкотерапию, лекотерапию, сказкотерапию, сеансы (60–90 минут) индивидуальной игры и игры в малых группах по 2–3 человека в отдельной игровой комнате под присмотром и/или с участием взрослого.

3. Увеличение стимулирующего влияния окружающей среды: обогащенную сенсорную среду (комплекс сенсорных раздражителей, разработанный О. М. Филькиной с соавт. (2008, 2010) в нашей модификации), пальчиковые игры и пальчиковую гимнастику, пальчиковый самомассаж, игровую и изобразительную деятельность, дифференцированные (в зависимости от типа ВР и уровня тревожности) музыкотерапию (эффект контролировался с помощью КИГ) и изменение объема и содержания визуального контента:

- для детей с нормотонией включались «Маленькая ночная серенада» (часть № 2), «Колыбельная» В. А. Моцарта, «Зима» (цикл «Времена года» А. Вивальди), «Осенняя песенка», «Баркарола» (цикла «Времена года» П. И. Чайковского), «Весна. Осень» Г. В. Свиридова;
- при повышенной тревожности (выше 6 баллов по опроснику Г. П. Лаврентьевой и Т. М. Титаренко) отдавалось предпочтение «Симфонии № 6» Л. В. Бетховена (часть № 2), «Колыбельная» И. Брамса, «Аве Мария» Ф. Шуберта, при повышенной ситуативной и устойчивой агрессивности – «Итальянский концерт» И. С. Баха, «Симфония» Ф. Й. Гайдна;
- при оценке цветового теста «Паровозик» выше 3 баллов в список произведений включались «Па-де-де», «Вальс снежных хлопьев», «Вальс цветов» из балета «Щелкунчик» П. И. Чайковского; «Пастораль» А. Шнитке; «Пастораль» Г. В. Свиридова; «Утро» Э. Грига; «Вечерняя музыка» В. А. Гаврилина;
- для детей с выраженной асимпатикотонией основу списка произведений составляли такие произведения как «Шестая симфония», «Марш деревянных солдатиков» из «Детского альбома», «Марш» из балета «Щелкунчик» П. И. Чайковского, «Увертюра Эдмонда» Л. В. Бетховена, «Шутка» И. С. Баха, «Танец с саблями» А. И. Хачатуряна, а также произведения В. А. Моцарта, Ф. Шуберта, Ф. Й. Гайдна в быстром темпе. В первой половине дня у этой подгруппы детей в качестве средства стимуляции СНС включались записи детских песен на музыку В. Я. Шаинского, Е. П. Крылатова, Г. И. Гладкова, М. И. Дунаевского и др., которые составляли не менее 25 % общего времени прослушивания и сопровождались активными движениями

под музыку (танец, хлопки и т. д.). Громкость устанавливалась на уровне 40–50 децибел. Продолжительность сеанса – 40–60 минут;

- кроме того, всем детям перед сном включались записи колыбельных песен, громкость устанавливалась на уровне 20–30 децибел;
- подбор визуального контента также подчинялся вышеуказанным параметрам: детям с избыточным преобладанием ПНС демонстрировались мультфильмы «По дороге с облаками» (1984, режиссер – Ю. Бутырин), «Как Львёнок и Черепаха пели песню» (1974, режиссёр – И. Ковалевская) и др. Для детей с гиперсимпатикотонией предпочтение отдавалась мультфильмам, основанным на сказках В. Г. Сутеева («Мешок яблок» и др.).

4. Немедикаментозные вмешательства: фототерапию яркими (5000 Лк и более) лампами солнечного спектра и изменение светового режима в помещении, закаливающие процедуры, диету с увеличением в рационе объема белковой пищи в целом и продуктов с высоким содержанием триптофана.

5. Медикаментозную поддержку:

- энерготропную терапию – L-карнитин (в дозе, зависевшей от выраженности функционального дефицита ВНС, расчет основывался на соотношении ИН2/ИН1 и возрастных нормативах: для детей до 4 лет – 30–50 мг/сутки, для детей старше 4 лет – 60–90 мг/сутки) – в течение 28 дней;
- нейрометаболическую терапию: глицин (в случае избыточной активности СНС, сочетавшейся с повышенной тревожностью и нарушением засыпания) по 1 таблетке (100 мг) в виде порошка после измельчения таблетки 2 раза в сутки в течение 14 дней; гопантеновую кислоту (сиропа 100 мг/мл по 5 мл 2 раза в сутки) в течение 28 дней;
- комплекс магния и витамина В6 (при подтверждении гипомagneмии) в виде раствора для приема внутрь (5 мл раствора содержит 75 мг магния и 0,95 мг витамина В6) по 5 мл в день во время еды – в течение 28 дней.

Побочных эффектов и неблагоприятных реакций не отмечено.

Оценивая изменения, произошедшие в регуляторных системах через 6 месяцев применения КДАРМ, следует прежде всего отметить значимое восстановление циркадной ритмичности синтеза мелатонина и кортизола. Так, показатели утреннего мелатонина значимо снизились ($p = 0,002$), вечернего, напротив, выросли ($p < 0,001$). Восстановление адекватных суточных колебаний мелатонина отразилось и на показателях кортизола, уровни которого уменьшились во всех порциях: базальной ($p = 0,16$), стимулированной ($p = 0,70$) и, что наиболее важно, вечерней ($p < 0,001$). При этом значимые изменения по отношению к группе сравнения произошли также в базальных и вечерних порциях (в обоих случаях $p < 0,001$). Соотношение уровней кортизола в базальной утренней (№ 1) и вечерней порциях, которое можно считать отражением уклона кривой синтеза глюкокортикоидов, возросло на 36 % ($p = 0,06$) и было значимо выше, чем в группе сравнения ($p = 0,003$). При этом восстановилась и реактивность ГГН системы,

определявшаяся по соотношению концентраций кортизола в стимулированной и базальной порциях слюны ($p = 0,03$). Также значимо повысились уровни адреналина, дофамина ($p < 0,001$ в обоих случаях) и адренкортикотропного гормона гипофиза ($p = 0,0003$).

Восстановление показателей ГГН и САС повлияло на баланс гомонов гипофизарно-тиреоидной оси: содержание общего T_3 значимо увеличилось ($p < 0,001$), а T_4 – снизилось ($p < 0,001$), что предопределило и значимое снижение соотношения T_4/T_3 ($p < 0,001$). В свою очередь, значимо снизились показатели ТТГ ($p < 0,001$).

Снижение активности ГГН системы сопровождалось повышением антистрессовых влияний. Так, значимо вырос уровень ДГЭА-сульфата ($p < 0,001$) и снизились соотношения кортизол/ДГЭА-сульфат ($p < 0,001$) и кортизол/инсулин ($p = 0,008$).

Восстановление функциональных связей и уменьшение «давления», оказываемого кортизолом, на фоне восстановления антистрессовых систем и тиреоидной регуляции, позволило в 3,13 раза увеличить уровень нейротрофического фактора головного мозга: с $74,38 \pm 58,17$ [Me = 46,85; 19,6–136,4] пг/мл до $232,53 \pm 115,47$ [Me = 218,57; 142,8–324,17] пг/мл ($p < 0,001$). В группе сравнения уровень этого нейротрофина также вырос ($p = 0,02$), что более вероятно связано с началом подготовки детей к школе, переводу в детский дом и активизацией работы педагогического персонала в этом возрасте, однако был значимо ниже, чем в основной группе ($p < 0,001$).

Также произошло восстановление баланса соматотропной оси: содержание ИФР-1 снизилось на уровне тенденции ($p = 0,06$), но было значимо ($p = 0,03$) ниже, чем в группе сравнения; концентрация СТГ, напротив, возросла ($p = 0,001$). В то время как в группе сравнения также отмечалось смещение распределения этого гормона в бóльшую сторону ($p = 0,02$), изменения уровней СТГ были более выраженными в группе детей, получавших КДАРМ ($p = 0,02$).

Восстановление работы вегетативной нервной системы проявилось в снижении амплитуды моды ($p = 0,03$) и вариационного размаха ($p = 0,0006$). Уменьшился в основной группе показатель SDNN ($p = 0,02$), произошло перераспределение спектральных характеристик: значимое снижение удельного веса волн очень низких частот ($p = 0,003$) за счет увеличения доли низкочастотных колебаний ($p = 0,008$). Значимо повысился показатель ВПР ($p < 0,001$), свидетельствовавший прежде всего о снижении вклада ПСНС в вегетативный тонус у детей, получавших КДАРМ, и, напротив, увеличении его в группе сравнения. То есть произошло не просто снижение интенсивности вагусной импульсации, а стабилизация активности ВНС в целом, о чем свидетельствует отсутствие изменений ИВР в основной группе при некотором смещении его распределения в бóльшую сторону ($p = 0,10$).

Оценка вариантов СВД выявила, что частота нормотонии в основной группе значимо возросла (с 62,9 % до 87,1 %, $p < 0,001$). Восстановился также функциональный резерв, определяемый при клиноортостатической пробе (КОП): уменьшилась частота асимпатотонического типа ВР с 54,84 % ($n = 34$) до 11,29 % ($n = 7$, $p < 0,001$), значимо увеличился удельный вес нормотонического (с 43,55 %

($n = 27$) до 64,52 % ($n = 40$), $p < 0,01$) и гиперсимпатикотонического (с 1,61 % ($n = 1$) до 24,19 % ($n = 15$), $p < 0,01$) вариантов.

Антистрессовая направленность разработанного нами комплекса подтвердилась и результатами используемых нами психологических методик. Общее количество проблем, оцененное с помощью теста «Сильные стороны и трудности» Р. Гудмана, в основной группе значительно снизилось ($p < 0,001$). При этом показатель по шкале «Эмоциональные проблемы» увеличился с $1,08 \pm 1,36$ [Me = 1; 0–2] балла до $1,95 \pm 1,43$ [Me = 2; 1–3] балла ($p = 0,007$), что расценено нами как проявление бóльшей открытости детей к демонстрации эмоций и благоприятный прогностический признак с точки зрения профилактики псевдоаутизма. При этом выраженность гиперактивности значительно снизилась ($p < 0,001$). Показатель тревожности также снизился ($p = 0,01$), как и показатели теста «Выбери нужное лицо» ($p = 0,004$) и результаты цветового теста ($p < 0,001$).

Изменения регуляторных систем и психоэмоционального статуса отразились и на показателях качества сна. Снизился как суммарный показатель нарушений качества сна, так и количество баллов по шкалам «Ночные пробуждения», «Нарушения дыхания во время сна» и «Парасомнии» ($p < 0,001$ во всех случаях). В то же время показатель тревожности сна значительно вырос ($p = 0,05$), превысив также уровень группы сравнения (отличия между группами значимы, $p = 0,007$), что мы склонны объяснить повышением активности САС и увеличением уровня ДГЭА-сульфата, оказывающего активизирующее действие на мозг.

Изменения в циркадном ритме синтеза мелатонина и особенно увеличение его вечерних концентраций отразились на качестве засыпания: значительно снизилась оценка по шкале «Задержка наступления сна» ($p = 0,01$), в то время как в группе сравнения данный показатель несколько вырос и был значительно выше, чем в основной группе ($p < 0,001$).

Наиболее важными, с клинической точки зрения, являются изменения показателей развития. Так, проведение комплекса абилитационно-реабилитационных мероприятий позволило добиться догоняющих темпов развития. Значение WAZ (масса тела к возрасту) увеличилось с $-1,26 \pm 1,0$ [Me = -1,28; -1,95–-0,63] z до $-1,02 \pm 0,91$ [Me = -1,04; -1,53–-0,34] z ($p = 0,0008$), HAZ (рост к возрасту), также значительно вырос (с $-1,48 \pm 1,19$ [Me = -1,33; -2,11–-0,87] z до $-0,98 \pm 1,06$ [Me = -1,15; -1,65–-0,31] z, $p = 0,0002$).

Окружность головы также за 6 месяцев наблюдения значительно выросла (с $-0,26 \pm 1,16$ [Me = -0,23; -0,99–0,47] z до $0,6 \pm 1,27$ [Me = 0,93; -0,34–1,66] z, $p = 0,0002$), что сочеталось с улучшением показателей нервно-психического развития. Так, средний балл НПР, оцененный с помощью шкал Денверского теста, значительно вырос не только в динамике (с $81,49 \pm 8,4$ [Me = 83,46; 78,43–86,82] DQ до $93,22 \pm 6,41$ [Me = 94,97; 91,67–97,41] DQ, $p < 0,001$), но и по отношению к группе сравнения ($90,38 \pm 6,48$ [Me = 91,5; 86,56–94,41] DQ, $p = 0,002$). Такие же результаты получены и с помощью Формализованной карты: все показатели НПР значительно выросли (во всех случаях $p < 0,001$), а средний балл изменился с $86,06 \pm 4,23$ [Me = 86,18; 83,27–89] DQ до $91,68 \pm 4,61$ [Me = 92,09; 89,18–94,45] DQ ($p < 0,001$).

Эффективность предложенной методики подтверждена также показателем числа больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ), который для роста составил 2,41 (95 ДИ: 1,72–4,04), для окружности головы – 3,14 (95 ДИ: 2,03–6,85), для НПР, оцененной по шкалам Денверского теста – 3,48 (95 ДИ: 2,20–8,36), по шкалам Формализованной карты – 4,81 (95 ДИ: 2,87–14,87).

Полученные данные позволили построить ряд прогностических моделей. Для прогнозирования вероятности эффективности влияния КДАРМ на рост ребенка (увеличение HAZ) построена модель бинарной логистической регрессии, уравнение которой выглядит следующим образом (1.1):

$$p = \frac{1}{1 + 2,718^{-6,485 + 0,814 \times X_1 + 0,382 \times X_2 - 0,103 \times X_3}}, \quad (1.1)$$

где X_1 – балл по шкале «Ночные пробуждения», X_2 – результат цветового теста, X_3 – количество острых респираторных инфекций.

Диагностическая чувствительность предлагаемой модели составила 84,31 %, диагностическая специфичность – 72,73 %, диагностическая эффективность в целом – 78,52 %.

Для оценки эффективности влияния КДАРМ на НПР наилучший прогностический результат обеспечили нейросетевые модели, построенные по принципу многослойного персептрона на основании алгоритма Бройдена–Флетчера–Гольдфарба–Шанно, в качестве входных параметров включавшие: концентрации мелатонина в утренней порции слюны и стимулированного кортизола, SDNN и соотношение BDNF/ФНО- α в сыворотке крови. Первая из сетей имела архитектуру 4–4–2, позволяя прогнозировать вероятность достижения среднего балла DQ по шкалам Денверского теста не менее 90 баллов (по дихотомической шкале). Модель имеет высокие показатели диагностических характеристик: диагностическая чувствительность составила 92,16 %, диагностическая специфичность – 63,64 %, диагностическая эффективность – 77,90 %, прогностическая ценность положительного результата – 92,16 %, прогностическая ценность отрицательного результата – 63,64 %. Площадь под ROC-кривой составила 0,85. Вторая нейронная сеть позволяет прогнозировать увеличение коэффициента развития на 10 % и более по отношению к исходному показателю, имеет архитектуру 4–10–2 и высокие показатели диагностических характеристик: диагностическая чувствительность – 95,24 %, диагностическая специфичность – 80,00 %, диагностическая эффективность – 87,62 %, прогностическая ценность положительного результата – 90,91 %, прогностическая ценность отрицательного результата – 88,89 %. Площадь под ROC-кривой составила 0,92. На основании разработанных моделей и нейронных сетей создана компьютерная программа, подготовлено рационализаторское предложение.

Учитывая комплексность воздействия предлагаемого метода, в качестве критерия эффективности было принято изменение показателя КЖ. Применение КДАРМ позволило улучшить КЖ воспитанников домов ребенка по большинству оцениваемых показателей: уровень физической активности (PedsQL), который значимо не отличался во всех трех группах до и после исследования, через 6 месяцев значимо превысил значения групп сравнения и контроля ($p = 0,004$ и $p = 0,0002$ соответственно). Значимые изменения произошли в эмоциональном

состоянии детей – оно улучшилось в основной группе как в сравнении с показателем до вмешательства, так и по сравнению с катamnестическими показателями групп сравнения и контроля ($p < 0,001$ во всех случаях).

Показатели «Общение» (PedsQL), «Телесное самочувствие» (KiddyKINDL) и «Душевное самочувствие» (KiddyKINDL) продемонстрировали достоверный рост количества баллов как в динамике, так и по отношению к показателям групп сравнения и контроля (все на уровне $p < 0,001$). По шкале «Самооценка» (KiddyKINDL) также отмечался выраженный рост показателя в основной группе, который не только значимо вырос по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,0001$) и показателем группы сравнения ($p < 0,0001$), но и превысил показатель группы детей из семей ($p < 0,0001$). Оценка по шкале «Друзья» (KiddyKINDL) также значимо возросла в процессе применения изучаемого комплекса, несколько превысив показатель группы контроля (отличия между группами не значимы, $p = 0,16$). Вышеуказанные изменения согласуются с динамикой результатов ССТ теста (снижение баллов по шкале «Проблемы со сверстниками» и повышение – по шкале «Просоциальное поведение»).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное клиническое исследование свидетельствует о том, что для воспитанников домов ребенка характерен выраженный дисбаланс регуляторных систем с формированием признаков недостаточности последних, что клинически проявляется отставанием в физическом и нервно-психическом развитии. Нарушение циркадной ритмичности, дефицит симпатoadреналовой активности и нейротрофической поддержки, а также нарушения тиреоидной системы и регуляции роста являются следствием влияния, оказываемого повышенными уровнями кортизола, и могут быть точкой приложения абилитационно-реабилитационных мероприятий.

Предложенный комплекс дифференцированных абилитационно-реабилитационных мероприятий позволил восстановить функциональную активность регуляторных систем и создать условия для догоняющих темпов развития институализированных детей, что было подтверждено клиническими, биохимическими и психометрическими методами.

ВЫВОДЫ

В диссертации представлены теоретическое обоснование и новое решение актуальной научной проблемы современной медицины – профилактики и коррекции проявлений госпитального синдрома у воспитанников домов ребенка. На основании полученных данных об участии регуляторных систем в формировании задержек физического и нервно-психического развития обоснован, разработан и внедрен в клиническую практику комплекс дифференцированных абилитационно-реабилитационных мероприятий, оценена его патогенетическая и клиническая эффективность.

1. Для всех воспитанников домов ребенка характерна высокая частота неблагоприятных факторов анамнеза. У 38,24 % (95 % ДИ: 33,17–43,31) из них отмечаются неблагоприятные факторы по всем трем анамнестическим этапам. Их множественность подтверждается выявлением трёх и более неблагоприятных воздействий по данным антенатального анамнеза у 45,54 % (95 % ДИ: 40,03–51,05), интранатального анамнеза – у 7,01 % (95 % ДИ: 4,18–9,83), и у 51,59 % (95 % ДИ: 46,06–57,12) детей – постнатального анамнеза. Ведущими по распространенности являются заболевания нервной системы: 10198,30 на 10000 детей (в 19,08 раза выше распространенности среди детского населения Донецкой Народной Республики до 6 лет), болезни эндокринной системы и расстройства питания (7677,05 заболеваний на 10000, в 38,17 раза выше), врожденные аномалии развития (6572,24 на 10000, выше в 13,99 раз).

2. Для воспитанников домов ребенка дошкольного возраста характерны более низкие, чем для их сверстников из семей, показатели физического и нервно-психического развития: дефицит роста выявлен у 63,16 % воспитанников домов ребенка ($p < 0,001$). Показатель соотношения «Масса тела к росту» выявил преобладание средних показателей (53,51 %, $p > 0,05$), что свидетельствует о равномерном уменьшении роста и массы тела. Воспитанники домов ребенка дошкольного возраста имеют значимо более низкие коэффициенты по всем шкалам нервно-психического развития ($p < 0,001$). Наиболее значительное отставание установлено для функций тонкой моторики и развития речи ($80,21 \pm 12,92$ [Me = 83,53; 75,00–90,32] DQ и $78,73 \pm 7,7$ [Me = 80; 72–84] DQ соответственно).

3. Психоэмоциональный статус детей, лишенных родительской опеки, характеризуют повышенная тревожность ($p = 0,0006$) и устойчивая агрессивность ($p = 0,006$). Средний уровень тревожности превышал показатель детей из семей более чем в 4 раза ($p < 0,0001$), цветового теста – в 2,71 раза ($p < 0,001$), у большинства отмечалось негативное психическое состояние низкой (55,26 %, $p < 0,001$) и средней (15,79 %, $p < 0,04$) степени. Для наблюдаемых детей свойственны выраженная гиперактивность (выше в 1,75 раза, $p < 0,0001$) и проблемы при общении со сверстниками (выше в 2,11 раза, $p < 0,0001$).

4. Функционирование вегетативной нервной системы у институализированных дошкольников характеризуется высокой степенью напряженности: в виде повышенной активности обоих звеньев. Определяемый более высокий удельный вес ($p = 0,03$) волн очень низких частот отражает подключение центрального контура регуляции в покое. Выявленное преобладание асимпатикотонического варианта вегетативной реактивности (у 51,75 %, $p < 0,03$) с атипичным увеличением активности парасимпатического звена при вертикализации свидетельствуют о снижении функционального резерва вегетативной регуляции.

5. В группе воспитанников домов ребенка отмечался ряд сомнологических проблем: более высокие оценки по шкалам продолжительности сна ($p = 0,0009$) и задержки наступления сна ($p = 0,0003$), обусловленные нарушениями ритма синтеза мелатонина (более низкие концентрации мелатонина в вечерних порциях слюны ($p = 0,02$) и более высокие – в утренних ($p = 0,0004$), что свидетельствует о выраженных нарушениях циркадной ритмичности у институализированных дошкольников.

6. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система детей, лишенных родительской опеки, находится в состоянии крайнего напряжения, что подтверждается более высокими показателями содержания базального ($p < 0,001$) и вечернего кортизола ($p < 0,001$), а также сниженной реактивностью системы на действие стрессора (соотношение уровней стимулированного кортизола к его базальным концентрациям в группе институализированных дошкольников значительно ниже: 1,93 и 2,28 соответственно, $p = 0,003$), тенденцией к снижению уровня адренокортикотропного гормона ($p = 0,08$), определяющей истощение системы длительного ответа на стресс, снижением возможностей системы к немедленному ответу на стрессор, что подтверждается снижением уровня адреналина ($p < 0,001$) и направленностью концентрации норадреналина к более низким значениям ($p = 0,20$). Наряду с этим установлен относительный дефицит антистрессовых систем: соотношение кортизол/инсулин оказалось повышено на 44,15 % ($p < 0,0001$), кортизол/дегидроэпиандростерона сульфат – на 77,6 % ($p < 0,0001$).

7. Одними из важнейших компонентов патогенеза задержки развития институализированных детей как проявлений госпитального синдрома являются нарушения тиреоидной функции под влиянием кортизола: снижение трийодтиронина ($p = 0,005$) и повышение в 1,82 раза соотношения тироксин/трийодтиронин ($p = 0,0002$), что отражает нарушение тканевого дейодирования. В данном случае задержка физического развития связана с угнетением рецепторной передачи инсулиноподобного фактора роста-1 и снижением функции щитовидной железы, обусловленными действием высоких концентраций кортизола, в то время как отставание в нервно-психическом развитии – с дефицитом нейротрофического фактора головного мозга ($p < 0,0001$), коррелирующего с показателями экспрессивной речи ($p = 0,20$) и интеллекта ($p = 0,21$).

8. Высокие уровни кортизола в базальной и вечерней порциях, нарушения ритма синтеза мелатонина являются показаниями для назначения фототерапии яркими (5000 Лк и более) лампами солнечного спектра и оптимизации режима дня. Низкие показатели нейротрофического фактора головного мозга обуславливают необходимость нейротрофической терапии и увеличение количества стимулов от окружающей среды (физическая активность, обогащенная сенсорная среда). Вегетативная дисфункция с преобладанием асимпатотонического варианта вегетативной реактивности свидетельствуют о снижении функционального резерва и являются показанием к назначению энерготропной терапии (L-карнитин) и вегетостабилизирующих воздействий (музыкотерапия, закаливание). Высокий уровень тревожности и агрессивности определяют необходимость дифференцированных психологических вмешательств (при подборе тематики сказок, игр и изобразительной деятельности рекомендуется использовать результаты методики «Выбери нужное лицо»), а также сеансы индивидуальной игры. Низкие уровни креатинина и катехоламинов, являются основанием для изменения рациона с увеличением содержания источников триптофана и объема белковой пищи в целом.

9. Эффективность комплекса дифференцированных абилитационно-реабилитационных мероприятий через 6 месяцев его применения подтверждена

значимыми ($p < 0,05$) изменениями у обследованных детей вегетативной регуляции (в 1,38 раза выросла частота нормотонии, в 4,86 раза снизилась частота асимпатикотонического варианта вегетативной реактивности), функциональных характеристик эндокринных регуляторных систем: гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, тиреоидной, а также повышением катехоламинов, нормализацией ритма синтеза мелатонина и восстановлением баланса между системами стресс–антистресс (снижение соотношений кортизол/дегидроэпиандростерона сульфат и кортизол/инсулин). Изменение функциональной активности оси соматотропный гормон–инсулиноподобный фактор роста (содержание инсулиноподобного фактора роста-1 имело тенденцию к снижению, уровень соматотропного гормона значимо вырос) и нейротрофической поддержки (уровень нейротрофического фактора головного мозга вырос в 3,13 раза), что отразилось на догоняющих темпах физического и нервно-психического развития: показатели роста, окружности головы и нервно-психического развития по данным всех шкал значимо увеличились ($p < 0,001$).

10. Применение комплекса дифференцированных абилитационно-реабилитационных мероприятий позволило улучшить качество жизни воспитанников домов ребенка по большинству оцениваемых показателей: эмоциональному состоянию (PedsQL) – на 14 % (с $80,98 \pm 18,66$ [Me = 85; 60–95] балла до $92,05 \pm 11,12$ [Me = 95; 85–100] балла, $p = 0,0002$), показателям «Общение» (PedsQL) – на 7 % (с $90,00 \pm 9,79$ [Me = 95; 80–100] балла до $96,48 \pm 5,94$ [Me = 100; 95–100] балла, $p < 0,0001$), «Телесное самочувствие» (KiddyKINDL) – на 9 % (с $94,59 \pm 7,54$ [Me = 95; 95–100] балла до $103,03 \pm 38,81$ [Me = 100; 95–100] балла, $p < 0,0001$) и «Душевное самочувствие» (KiddyKINDL) – на 13 % (с $84,59 \pm 14,12$ [Me = 85; 75–100] балла до $95,49 \pm 5,53$ [Me = 95; 95–100] балла, $p < 0,0001$), а также шкалам «Самооценка» (KiddyKINDL) – на 21 % (с $77,38 \pm 21,17$ [Me = 80; 65–95] балла до $93,36 \pm 8,10$ [Me = 95; 95–100] балла, $p < 0,0001$) и «Друзья» (KiddyKINDL) – на 10 % ($83,85 \pm 10,54$ [Me = 85; 75–90] балла до $92,46 \pm 6,93$ [Me = 90; 90–100] балла, $p < 0,0001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для определения вегетативной дисфункции у детей, проживающих в домах ребенка, целесообразно использовать методику центильной оценки показателей кардиоинтервалографии. При этом асимпатотонический тип вегетативной реактивности и уменьшение соотношения стимулированного и базального кортизола свидетельствуют о снижении резервных возможностей симпатoadреналовой системы. Показатель тревожности сна (6 баллов и более) рекомендуется использовать в качестве критерия сохранности функционального состояния симпатoadреналовой системы у детей, лишенных родительской опеки.

2. Нарушения в регуляторных системах (тиреоидной, системе гормона роста, нейротрофической, системе антистресса) детей, воспитывающихся в домах ребенка, следует рассматривать как вторичные, что требует восстановления суточного ритма синтеза мелатонина и циркадной ритмичности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. В этой связи с момента поступления в дома ребенка всем

детям рекомендуется проведение комплекса дифференцированных абилитационно-реабилитационных мероприятий, включающего в себя:

- оптимизацию режима дня: увеличение количества прогулок в раннее утреннее время и вечером, сеансы индивидуальной игры и игры в малых группах по 2–3 человека в отдельной игровой комнате под наблюдением и/или с участием взрослого (60–90 минут);

- увеличение сеансов повышенной физической активности (введение ежечасных физкультминуток), активных игр (направляемых и контролируемых воспитателем) в помещении и на прогулках;

- музыкотерапию (для детей с нормотонией: «Маленькая ночная серенада» (часть № 2), «Колыбельная» В. А. Моцарта, «Зима» (цикл «Времена года» А. Вивальди) и др., при повышенной тревожности (выше 6 баллов по опроснику Г. П. Лаврентьевой и Т. М. Титаренко): «Симфонии № 6» Л. В. Бетховена (часть № 2), «Колыбельная» И. Брамса, «Аве Мария» Ф. Шуберта, при повышенной ситуативной и устойчивой агрессивности – «Итальянский концерт» И. С. Баха, «Симфония» Ф. Й. Гайдна. При оценке цветового теста выше 3 баллов: «Па-де-де», «Вальс снежных хлопьев», «Вальс цветов» из балета «Щелкунчик» П. И. Чайковского и др. При асимпатикотонии: «Шестая симфония», «Марш деревянных солдатиков» из «Детского альбома», «Марш» из балета «Щелкунчик» П. И. Чайковского, произведения В. А. Моцарта, Ф. Шуберта, Ф. Й. Гайдна в быстром темпе и др., записи детских песен на музыку В. Я. Шаинского, Е. П. Крылатова, Г. И. Гладкова, М. И. Дунаевского и др. – не менее 25 % общего времени прослушивания с активными движениями под музыку (танец, хлопки и т. д.). Громкость 40–50 децибел. Продолжительность сеанса – 40–60 минут);

- дифференцированную сказкотерапию, игровую и изобразительную деятельность (проводится педагогическим персоналом и психологами по общепринятым методикам). При подборе тематики сказок, игр и изобразительной деятельности рекомендуется использовать результаты методики «Выбери нужное лицо»;

- фототерапию яркими (5000 Лк и более) лампами солнечного спектра, в течение 60 минут во время игры и приема пищи (методика проводится физиотерапевтами) и изменение светового режима в помещении (замена лампочек на лампы теплого света);

- обогащенную сенсорную среду (бизи-борды, конструкторы, комплекс сенсорных раздражителей), пальчиковые игры и пальчиковая гимнастика, стимуляторы стоп – массажные коврики.

3. Учитывая отсутствие у воспитанников домов ребенка значимых отличий по концентрации в сыворотке крови белка ($p = 0,60$) и более низкий уровень креатинина ($p < 0,0001$), что можно расценивать как отражение низкого уровня распада белка и высокой степени его потребления тканями, а также принимая во внимание низкие уровни катехоламинов, рекомендуется увеличение в рационе источников триптофана и объема белковой пищи в целом: дополнительный прием пищи в вечернее время (в 20:00–20:30), состоящий из 150 г творога и 50 г банана.

4. Для коррекции метаболических нарушений и медикаментозной поддержки функционирования вегетативной нервной системы, а также обеспечения процессов нейропластичности рекомендуется дифференцированное назначение препаратов, основанное на изменениях звеньев вегетативной нервной системы: в качестве энерготропной терапии – L-карнитин (в дозах для детей 3-х лет – 30–50 мг/сутки, 4–6-ти лет – 60–90 мг/сутки, зависящих от состояния вегетативной реактивности) в течение четырех недель; в качестве нейрометаболической терапии: при избыточной активности симпатического звена ВНС, сочетающуюся с повышенной тревожностью и нарушением засыпания – глицин (по 1 таблетке (100 мг) в виде порошка после измельчения таблетки 2 раза в сутки, второй прием – за 30 минут до ночного сна) в течение 14 дней и гопантеновая кислота (по 5 мл сиропа (100 мг/мл) 2 раза в сутки) в течение 28 дней; при подтверждении гипомagneмизии – магний в комплексе с витамином B6 в форме раствора для приема внутрь (5 мл раствора содержит 75 мг магния и 0,95 мг витамина B6) по 5 мл в день во время еды в течение 28 дней.

5. Методику KiddyKINDL ввиду высоких психометрических характеристик с возможностью выявления значительного количества проблем, рекомендуется использовать как наиболее приемлемую для оценки качества жизни в группе институционализированных дошкольников.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные в диссертационной работе результаты изменений в регуляторных системах институционализированных детей открывают ряд направлений для дальнейшего изучения.

Увеличение показателей тревожности сна и ситуативной агрессивности, выявленные в процессе применения КДАРМ, позволяют предложить более раннее начало его использования, что увеличит его профилактическую эффективность, и требует дальнейшего катамнестического наблюдения.

Отсутствие изменений уровней СТГ при выраженном десинхронозе требует дальнейшего изучения циркадного ритма гормона роста в этой группе детей.

Изменения уровней тиреоидных гормонов, имеющие признаки тканевого гипотиреоза, являются предпосылкой к изучению уровней дийодтиронина и реверсивного T₃, а также активности тканевых дейодиназ в этой группе детей.

Выявленные повышенные концентрации магния требуют дальнейшего изучения и оценки тканевых запасов данного микроэлемента.

Эффективность фототерапии и дифференцированной музыкотерапии являются перспективным направлением в изучении их антистрессового и вегетостабилизирующего влияния у детей с хроническим психоэмоциональным стрессом.

Выраженные изменения регуляторных систем, выявленные в группе со средней продолжительностью институционализации 1,6 года, требуют изучения состояния регуляторных систем в динамике с выделением критических периодов институционального воздействия.

Таким образом, дальнейшие исследования в данном направлении представляются перспективными.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых изданиях ВАК при Минобрнауки ДНР, в которых изложены основные результаты диссертации (статьи):

1. Влияние материнской депривации на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему у детей / А. В. Дубовая, Т. Л. Ряполова, С. Я. Ярошенко, И. А. Ольховик // Университетская клиника. – 2021. – Т. 2, № 39. – С. 139–147. *(Диссертант обобщил результаты исследования, сформулировал выводы.)*

2. Ярошенко, С. Я. Особенности физического развития у воспитанников домов ребенка / С. Я. Ярошенко // Медико-социальные проблемы семьи. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 22–29.

3. Дубовая, А. В. Вариабельность сердечного ритма у институализированных дошкольников / А. В. Дубовая, С. Я. Ярошенко, И. А. Ольховик // Медико-социальные проблемы семьи. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 37–45. *(Диссертант собрал клинический материал, обобщил результаты статистического исследования.)*

4. Влияние институализации на вегетативную регуляцию детей в возрасте 1-5 лет / С. Я. Ярошенко [и др.] // Университетская клиника. – 2021. – Т. 3, № 40. – С. 112–119. *(Диссертантом собран и проанализирован клинический материал исследования, проанализированы результаты.)*

5. Ярошенко, С. Я. Оценка качества жизни воспитанников домов ребенка / С. Я. Ярошенко // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2021. – Т. 30, № 3. – С. 278–283.

6. Ярошенко, С. Я. Влияние абилитационно-реабилитационных мероприятий на качество жизни воспитанников домов ребенка / С. Я. Ярошенко // Медико-социальные проблемы семьи. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 84–96.

7. Ярошенко, С. Я. Материнская депривация, стресс и нейротрофический фактор головного мозга (аналитический обзор) / С. Я. Ярошенко, А. В. Дубовая // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2021. – Т. 30, № 4. – С. 388–397. *(Диссертантом выбраны и проанализированы источники литературы, сформулированы выводы.)*

8. Ярошенко, С. Я. Механизмы формирования задержки развития у институализированных дошкольников / С. Я. Ярошенко // Медико-социальные проблемы семьи. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 23–32.

9. Ярошенко, С. Я. Психологические особенности и функциональные характеристики адаптационных систем институализированных детей / С. Я. Ярошенко // Медико-социальные проблемы семьи. – 2022. – Т. 27, № 1. – С. 52–57.

10. Ярошенко, С. Я. Особенности анамнеза жизни воспитанников дома ребенка / С. Я. Ярошенко // Медико-социальные проблемы семьи. – 2022. – Т. 27, № 2. – С. 41–46.

11. Ярошенко, С. Я. Состояние здоровья воспитанников дома ребенка / С. Я. Ярошенко // Медико-социальные проблемы семьи. – 2022. – Т. 27, № 3. – С. 58–65.

Публикации в рецензируемых изданиях ВАК при Минобрнауки ЛНР, в которых изложены основные результаты диссертации (статьи):

12. Ярошенко, С. Я. Аллостатические изменения у институализированных дошкольников / С. Я. Ярошенко // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2022. – Вып. 2 (170). – С. 62–74.

13. Ярошенко, С. Я. Влияние депривационных условий на нервно-психическое развитие институализированных детей / С. Я. Ярошенко // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2022. – Вып. 3 (171). – С. 116–129.

Публикации в рецензируемых изданиях ВАК при Минобрнауки РФ, в которых изложены основные результаты диссертации (статьи):

14. Дубовая, А. В. Хронический стресс и нейротрофический фактор головного мозга / А. В. Дубовая, С. Я. Ярошенко, О. А. Прилуцкая // Практическая медицина. – 2021. – Т. 19, № 2. – С. 19–27. *(Диссертантом собран и проанализирован материал исследования, обобщены результаты, сформулированы выводы.)*

15. Ярошенко, С. Я. Использование терапии светом у институализированных детей / С. Я. Ярошенко // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2021. – Т. 27, № 4. – С. 4–11.

16. Ярошенко, С. Я. Особенности сна у институализированных детей / С. Я. Ярошенко // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2022. – Т. 28, № 3. – С. 69–73.

Публикации в нерецензируемых изданиях РФ (статьи):

17. Дубовая, А. В. Состояние адаптационных систем у институализированных дошкольников / А. В. Дубовая, С. Я. Ярошенко // Прокопенковские чтения : Материалы I Международной научно-практической электронной онлайн-конференции, посвященной 90-летию со дня рождения профессора Л.Г. Прокопенко, Курск, 24 мая 2022 года. – Курск : Курский государственный медицинский университет, 2022. – С. 64-73. *(Диссертантом собран клинический материал, проанализированы результаты.)*

18. Дубовая, А. В. Абилитационные аспекты терапии ярким светом у институализированных детей / А. В. Дубовая, С. Я. Ярошенко // Современные технологии в области абилитации и реабилитации. Адаптивная верховая езда как составная часть комплексной реабилитации : материалы международной научно-практической конференции / Забайкальский государственный университет ; ответственный редактор С. Т. Кохан. – Чита : ЗабГУ, 2022. – С. 67-73. *(Диссертантом собран и проанализирован клинический материал исследования, сформулированы выводы.)*

Тезисы:

19. Ярошенко, С. Я. Влияние материнской депривации на состояние здоровья детей-воспитанников домов ребенка / С. Я. Ярошенко // Университетская клиника. – 2020, приложение: Материалы Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать...болезнь», 12–13 ноября 2020 г. – С. 628-629.

20. Ярошенко, С. Я. Влияние хронического стресса (материнской депривации) на синтез нейротрофического фактора головного мозга / С. Я. Ярошенко // Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2021: сб. тез. докл. LXXV Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых / ред. С. П. Рубникович, В. А. Филонюк. – Минск: БГМУ, 2021. – С. 948.

21. Ярошенко, С. Я. Влияние хронического стресса на показатели нервно-психического развития воспитанников домов ребенка / С. Я. Ярошенко // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2022: Сборник тезисов LXXXIII научно-практической конференции с международным участием / Отв. ред. Н.А. Гавришева. – СПб., 2022. – С. 223.

22. Ярошенко, С. Я. Профилактика дистресса с использованием терапии ярким светом у институализированных дошкольников / С. Я. Ярошенко // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2022. – Т. 26. – № 1 (Приложение). – С. 58-59.

23. Ярошенко, С. Я. Перспективы оценки качества жизни институализированных детей / С. Я. Ярошенко, А. В. Дубовая, И. А. Ольховик // Архив клинической и экспериментальной медицины: Материалы IV международной научно-практической online-конференции «Инновационные перспективы медицины Донбасса» в рамках VIII Международного научного форума ДНР «Инновационные перспективы Донбасса: инфраструктурное и социально-экономическое развитие», 25 мая 2022 г. – 2022. – Т. 31. – Приложение 1. – С. 95. *(Диссертантом собран клинический материал исследования, проанализированы результаты.)*

Выступления по теме диссертации

Основные положения и результаты исследования докладывались и обсуждались на III, IV, V Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь» (г. Донецк, 2019 г., 2020 г., 2021 г.), Республиканской научно-практической интернет-конференции «Кардиоревматология детского возраста: проблемы, успехи и перспективы» (г. Донецк, 2021 г.), 75-й Научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2021» (г. Минск, Республика Беларусь, 2021 г.), III и IV Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии» (г. Донецк, 2021 г., 2022 г.), Внутривузовской научно-практической интернет-конференции «Физическое развитие детей: оценка и нарушения» (г. Донецк, 2021 г.), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Хронический стресс – вызов психическому здоровью человека (г. Донецк, 2021 г.), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы детской кардиологии», посвященной памяти профессора С.С. Остропольца (г. Донецк, 2021 г.), Международной научно-практической online-конференции «Актуальные проблемы гигиены промышленного региона», посвященной 90-летию кафедры гигиены и экологии им. проф. О. А. Ласткова (г. Донецк, 2022 г.), Научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной педиатрии: от новорожденного до подростка» (г. Луганск, 2022 г.), IV Международной научно-практической online-конференции

«Инновационные перспективы медицины Донбасса» в рамках VIII Международного научного форума ДНР «Инновационные перспективы Донбасса: инфраструктурное и социально-экономическое развитие» (г. Донецк, 2022 г.), III Республиканской научно-практической интернет-конференции «Республиканский и международный опыт охраны репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи», приуроченной к Международному дню защиты детей (г. Донецк, 2022 г.), 3-й международной научно-практической конференции «Инклюзивное образование – Путь к успеху» (г. Якутск, 2022 г.), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии и детской кардиологии», посвященной памяти профессора С. С. Остропольца (г. Донецк, 2022 г.).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

AUC (Area Under Curve) – площадь под кривой
 BAZ – отношение «индекс массы тела (ИМТ, BMI) к возрасту»
 BDNF – нейротрофический фактор головного мозга
 COVID-19 – коронавирусная инфекция 2019 года
 CV – коэффициент вариации
 DQ – коэффициент развития
 HAZ – отношение «рост к возрасту»
 HCZ – отношение «окружность головы к возрасту»
 HF – волны высоких частот
 LF – волны низких частот
 Me – медиана
 pNN50 – процент пар последовательных интервалов, отличающихся более, чем на 50 мс
 RMSSD – квадратный корень средней суммы квадратов разностей величин соседних интервалов
 ROC – Receiver Operating Characteristic (рабочая характеристика приёмника)
 rИФР – рецептор инсулиноподобного фактора роста
 SDNN – среднее квадратичное отклонение R–R
 Se – чувствительность
 Sp – специфичность
 TP – общая мощность
 VLF – волны очень низких частот
 WAZ – отношение «масса тела к возрасту»
 WHZ – отношение «масса тела к росту»
 ΔX – вариационный размах
 АКТИГ – адренотропный гормон
 АМо – амплитуда моды
 ВНС – вегетативная нервная система
 ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
 ВП – вегетативный показатель
 ВПР – вегетативный показатель ритма
 ВР – вегетативная реактивность
 ВСР – вариабельность сердечного ритма
 ГГН – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая
 ГГТ – гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная
 ДГЭА – дегидроэпиандростерон
 ДИ – доверительный интервал
 ДМПП – дефект межпредсердной перегородки
 ДР – дети из домов ребенка
 ДС – дети из семей
 ЗВУР – задержка внутриутробного развития плода
 ИАП – индекс активации подкорковых нервных центров

ИАПЦ (Index of Subcortical Center Activity, ISCA) – индекс активации подкорковых нервных центров
ИВР – индекс вегетативного равновесия
ИН – индекс напряжения
ИЦ – индекс централизации
ИФР – инсулиноподобный фактор роста
КДАРМ – комплекс дифференцированных абилитационно-реабилитационных мероприятий
КЖ – качество жизни
КИГ – кардиоинтервалография
КОП – клиноортостатическая проба
Мо – мода
М_р – масса тела при рождении
НИР – научно-исследовательская работа
НПР – нервно-психическое развития
НСЕ – нейронспецифическая енолаза
ОАГА – отягощенный акушерско-гинекологический анамнез
ОРИ – острое респираторное заболевание
ОШ – отношение шансов
ПАПР – показатель адекватности процессов регуляции
ПНС – парасимпатический отдел вегетативной нервной системы
САС – симпатoadреналовая система
СВД – синдром вегетативной дисфункции
СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности
СНС – симпатический отдел вегетативной нервной системы
СТГ – соматотропный гормон
Т3 – трийодтиронин
Т4 – тироксин
ТТГ – тиреотропный гормон
ФНО- α – фактор некроза опухоли- α
ФР – физическое развитие
ЦКР – центральный контур регуляции
ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить
ЮНИСЕФ – Детский фонд Организации Объединенных Наций