

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»

**Диссертация**

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Дубовая Анна Валериевна

Экземпляр диссертации идентичен  
по содержанию другим экземплярам,  
которые представлены в диссертационный Совет.

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

Донецк – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРИЧИНАХ И ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ГОСПИТАЛИЗМА У ИНСТИТУАЛИЗИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	19
1.1. Актуальность проблемы сиротства в историческом аспекте и на современном этапе. Госпитализм, депривация, институционализация и их влияние на психосоматическое развитие детей .....	19
1.2. Особенности анамнеза воспитанников домов ребенка.....	29
1.3. Состояние здоровья и особенности развития воспитанников домов ребенка .....	33
1.4. Современные представления о патогенезе госпитального синдрома.....	44
1.5. Особенности функционирования регуляторных систем у детей с опытом институционализации–материнской депривации.....	58
1.6. Основные направления профилактики и коррекции нарушений у детей с проявлениями госпитального синдрома .....	69
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	80
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ АНАМНЕЗА И СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ВОСПИТАННИКОВ ДОМОВ РЕБЕНКА .....	98
3.1. Состояние здоровья матерей, анте- и интранатальные факторы риска детей из домов ребенка.....	98
3.2. Заболевания и состояния, перенесенные наблюдаемыми детьми до поступления в дом ребенка .....	105
3.3. Особенности физического развития институализированных дошкольников .....	110
3.4. Особенности нервно-психического развития институализированных дошкольников .....	118

3.5. Анамнестические факторы риска задержки развития у институализированных детей .....	123
<b>ГЛАВА 4. ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИНСТИТУАЛИЗИРОВАННЫХ ДОШКОЛЬНИКОВ .....</b>	<b>126</b>
4.1. Особенности эмоционального статуса воспитанников домов ребенка .....	126
4.2. Поведенческие особенности воспитанников домов ребенка .....	132
<b>ГЛАВА 5. СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У ИНСТИТУАЛИЗИРОВАННЫХ ДОШКОЛЬНИКОВ .....</b>	<b>138</b>
5.1. Особенности функционирования вегетативной нервной системы, характерные для детей дошкольного возраста, лишенных материнской опеки .....	138
5.2. Нарушения сна, характерные для детей живущих в закрытых коллективах .....	160
5.3. Изменения ритма синтеза мелатонина слюны у институализированных дошкольников .....	167
<b>ГЛАВА 6. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГОСПИТАЛЬНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ, ЛИШЕННЫХ РОДИТЕЛЬСКОЙ ОПЕКИ .....</b>	<b>173</b>
6.1. Оценка изменений гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у детей, лишенных родительской опеки .....	173
6.2. Характеристика изменений содержания гормонов, модулирующих стрессовую реакцию (тиреоидных гормонов, инсулина, ДГЭА-сульфата) .....	183
6.3. Факторы, влияющие на физическое развитие детей с госпитальным синдромом. Особенности регуляции роста у институализированных детей.....	192
6.4. Причины задержки нервно-психического развития у институализированных детей .....	197
6.5. Кластерный анализ межгормональных взаимодействий.....	204

ГЛАВА 7. РАЗРАБОТКА И ФОРМИРОВАНИЕ КОМПЛЕКСА ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ АБИЛИТАЦИОННО-РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ И ОЦЕНКА ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ.....	210
7.1. Обоснование комплекса дифференцированных абилитационно- реабилитационных мероприятий, проводимых детям, проживающим в условиях дома ребенка .....	210
7.2. Изменения эндокринной регуляции в результате применения комплекса дифференцированных абилитационно-реабилитационных мероприятий .....	223
7.3. Влияние комплекса дифференцированных абилитационно- реабилитационных мероприятий на вегетативную регуляцию институализированных дошкольников .....	234
7.4. Изменения эмоционального статуса и качества сна под влиянием комплекса дифференцированных абилитационно-реабилитационных мероприятий .....	245
7.5. Клинические показатели эффективности проводимого комплекса дифференцированных абилитационно-реабилитационных мероприятий .....	251
7.6. Влияние дифференцированных абилитационно-реабилитационных мероприятий на качество жизни институализированных дошкольников.....	268
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	274
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	274
ВЫВОДЫ .....	328
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	333
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	336
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	337
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	340

## ВВЕДЕНИЕ

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 (M. 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 % институализированных 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. В. 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.

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) (Т. 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 (М. А. 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. Рециков, 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.

**Связь работы с научными программами, планами, темами.**  
Диссертационное исследование является частью плановой научно-исследовательской



работы кафедр педиатрии № 3 и пропедевтики педиатрии Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени 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.).

**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- $\alpha$ , 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 катамнезе.

9. Оценить влияние комплекса дифференцированных абилитационно-реабилитационных мероприятий на качество жизни детей в условиях дома ребенка.

**Новизна исследования.** 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.

#### **Теоретическое и практическое значение полученных результатов.**

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 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**

*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 (ФНО- $\alpha$ ), а также разрушения

нейронов (нейронспецифической енолазы, НСЕ) у детей, живущих в домах ребенка, полученные исходно и в динамике, на фоне проводимых абилитационно-реабилитационных мероприятий.

*Методы исследования:*

1. Клинический: сбор анамнеза, физикальный осмотр, антропометрия (оценка с помощью программы «WHO Anthro», консультации смежных специалистов, анкетирование (опросники для определения уровней тревожности, ситуативной и устойчивой агрессивности Г. П. Лаврентьевой, Т. М. Титаренко, «Сильные стороны и трудности Р. Гудмана, опросники для определения качества жизни PedsQL 4.0 Generic Core Scales и Kiddy-KINDL).
2. Психометрические: тест тревожности «Выбери нужное лицо», цветовой тест «Паровозик» (С. В. Велиева).
3. Биохимический: адренкортикотропный гормон, дегидроэпиандростерон-сульфат, трийодтиронин, тироксин, тиреотропный гормон, инсулиноподобный фактор роста-1, нейротрофический фактор головного мозга, мелатонин, серотонин, фактор некроза опухолей, нейронспецифическая енолаза, общий белок, креатинин, адреналин, норадреналин, дофамин сыворотки; кортизол, мелатонин слюны.
4. Инструментальные (кардиоинтервалография).
5. Статистический анализ.

**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 ( $\Delta X$ ) – 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 Т4/Т3 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 Т4/Т3 ( $p = 0,0002$ )

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 диссертации.** Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и корректным формированием изучаемых выборок, применением принципов, технологий и методов доказательной медицины, высокой информативностью современных методов обследования, адекватностью математических методов обработки данных поставленным задачам. Сформулированные выводы и практические рекомендации аргументированы, логически вытекают из результатов исследования.

**Апробация результатов исследования.** Материалы диссертации были представлены на научно-практических конференциях: 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).

**Внедрения в практику результатов исследования.** 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 объём 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.

**ГЛАВА 1**  
**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРИЧИНАХ И ПАТОГЕНЕЗЕ**  
**РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ГОСПИТАЛИЗМА**  
**У ИНСТИТУАЛИЗИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ**  
**(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**1.1. Актуальность проблемы сиротства в историческом аспекте и на современном этапе. Госпитализм, депривация, институционализация и их влияние на психосоматическое развитие детей**

Проблема будущего детей, оставшихся без попечения родителей, ухода за ними, воспитания, столь же стара, как само человечество. Болезни, травмы, войны, катаклизмы приводили и, к сожалению, приводят к ситуациям, в которых ребенок остается без родителей [1; 2]. За время своего существования человечество прошло путь от безразличия к пониманию, что ребенок – лучший вклад в дальнейшее развитие государства [3–7].

Документированная история призрения сирот начинается от законов вавилонского царя Хаммурапи (XVIII век до н.э.). Изменяясь, отношение к детям, лишившимся родителей, прошло как периоды заботы, меценатства, неподдельного стремления к благоустройству этой группы детей, так и достаточно постыдные периоды, примером которых можно назвать системы детской миграции: так называемые «сиротские поезда» в Соединенных Штатах Америки, «домашние дети» в Великобритании, а также батрачество в Российской империи, характеризовавшиеся пренебрежительным отношением и эксплуатацией сирот [8]. И если до XV–XVI веков учреждения, где могли быть обустроены сироты, были единичными, и ребенок чаще всего помещался в семью родственников, то, начиная с 1500-х годов, начала активно развиваться система учреждений, принимавших детей, лишившихся родителей, а также подкидышей. Эти заведения выполняли несколько основных функций: давали детям жильё, пропитание и обучение

ремеслам, грамоте. Чаще всего такие учреждения существовали при монастырях, в последующем строились отдельные воспитательные дома, как правило, под покровительством царствующей семьи [3; 7; 9–11] или благотворительных организаций, общее число которых в 1902 году составляло более 11 тысяч и более 19 тысяч попечительских советов. К 1917 году на территории России насчитывалось 538 приютов, на воспитании в которых находилось почти 30 тысяч детей [12]. Впрочем, несмотря на меценатскую помощь, условия жизни детей в подобных учреждениях до XX века были достаточно тяжелыми: так, при правлении Александра I из-за антисанитарных условий и плохого питания смертность детей в таких учреждениях достигала 75 % [13; 14]. Подобные данные отмечались и за рубежом [15–17]. Так в США, несмотря на критику системы интернатных учреждений и её реформирование, в довоенные годы существовало более 1600 детских домов, в которых проживало около 144000 детей, причем их заболеваемость и смертность намного превышала данные показатели сверстников из семей [8].

С созданием Союза Советских Социалистических Республик благотворительные организации были закрыты и заботу о сиротах полностью на себя взяло государство [17]: стали организовываться дома ребенка, детские дома, интернаты – была создана целая система медико-социальных учреждений, основными целями которых были: недопущение негативного влияния на ребенка окружения (в том числе – неблагополучной семьи), обеспечение воспитательного процесса, обучения и ухода, медицинская помощь [11].

Наряду с активным созданием учреждений для детей, лишенных родительской опеки, XX век стал во многом переломным в плане отношения к институционализации (от лат. *institutum* – учреждение). Создав эффективные средства для борьбы с инфекционными заболеваниями, общество обратило свое внимание на неинфекционную патологию, в том числе – детскую, а крупные войны, революции, крушение империй и другие социальные и географические катаклизмы привели к большому количеству детей, ставших социальными или биологическими сиротами, беспризорниками, дав таким образом большой объем информации о

влиянии жизни вне семьи на развитие ребенка. Так, крупнейшие социальные потрясения XX века привели к появлению огромного количества детей-сирот: 1922 г. – 540,0 тыс., 1945 г. – 678,0 тыс., 2001 г. – 662,6 тыс. [2; 10; 18].

В то же время, несмотря на столь широкое распространение интернатных учреждений, уже к началу XX столетия появилось понимание, что оптимальной мерой для улучшения положения сирот является передача ребенка в семью: было определено, что содержание в учреждении в десять раз дороже, чем предоставление пособия матери [18]. В 1915 году Н. D. Chapin в статье «Are institutions for infants necessary?», опубликованной в Journal of the American Medical Association, поднял вопрос о влиянии жизни в условиях домов ребенка и детских домов на развитие их воспитанников, сделав вывод, что «...лучшие условия для ребенка требуют дома и матери» [19]. С этого времени ученые различных специальностей (психологи, педиатры, педагоги, дефектологи, психиатры, организаторы здравоохранения и пр.) стали рассматривать интернатные учреждения не только как структуры по сохранению жизни и обучению детей, но и как оказывающие значительное негативное влияние на развитие ребенка и формирование его как личности, будущего члена общества. Так, было отмечено, что отрыв от родителей, ограниченность стимулов со стороны окружающей среды являются теми факторами, которые приводят к задержке развития детей, вынужденных жить вне семьи. Причем, чем дольше ребенок находится в подобных условиях, тем более глубокие нарушения у него выявляются.

Оторванность от семьи впервые ярко проявилась в больницах, где дети, вынужденные длительное время пребывать в стационаре без родителей, переставали развиваться, более того – теряли навыки. Эти данные привели к определению у детей этой категории синдрома «госпитализма», на значимость которого указал в 1945 году Рене Шпиц [20]. В дальнейшем термин «госпитализм» сменился понятием «депривационный синдром», так как было показано, что развивающиеся нарушения у детей вызваны не столько помещением их в учреждение (институционализацией), сколько лишением ребенка жизненно важных составляющих – привязанности, материнской любви, эмоционального

контакта, обучающей и развивающей среды, жизненного разнообразия, полноценного межличностного общения и т. д. [21–23].

В рамках данной работы следует отметить, что под «госпитализмом» мы понимаем неорганическую неспособность младенцев нормально развиваться (часто в литературе используется термин «процветать» [24–26]) в учреждениях из-за комплексной (эмоциональной, материнской, социальной и др.) депривации [25; 27]. В свою очередь, термин «депривация» включает латинский корень «privere», что значит «отделять» и префикс «de», использующийся для усиления значения, и означает лишение, не удовлетворение базовых потребностей ребенка. В настоящий момент образовался ряд синонимичных понятий: «недостаточная материнская забота», «материнская депривация», «психическое голодание», «госпитализм», «психическая недостаточность» и др. [28].

Под депривацией мы понимаем недостаточное удовлетворение основных психических потребностей в течение длительного времени и в серьезной степени; в данном случае речь идет о базовых потребностях ребенка в любви и привязанности, безусловном принятии, развивающем окружении [29]. Учитывая широкий круг потребностей, принято выделять и различные виды депривации. Так, ребенок в условиях интернатного учреждения испытывает комплексную депривацию, связанную с институционализацией: помимо отсутствия матери (материнской депривации), среда домов ребенка отличается обеднением воздействующих на ребенка стимулов, снижением яркости и разнообразия впечатлений (сенсорная депривация), в том числе по причине менее эмоционального взаимодействия с персоналом (эмоциональная депривация) и, несмотря на большое количество людей, взаимодействующих с ребенком, уменьшения тесных контактов с окружающими (социальная депривация), изменчивая, хаотичная структура внешнего мира, не дающая возможности понимать, предвосхищать и регулировать происходящее, что обуславливает когнитивную депривацию [28; 30–32].

Именно психологический фактор рассматривается в данный момент как основная причина как психических, так и соматических отклонений у институализированных детей [31; 33].

Само понятие депривации и ее влияния на развитие ребенка возникло при анализе опыта Второй мировой войны. Исследования, проводившиеся во второй половине XX столетия [34], привели к созданию английским психиатром и психоаналитиком Джоном Боулби теории привязанности [35], рассматривающей отсутствие устойчивых взаимоотношений между ребенком и так называемым «значимым взрослым» в качестве фактора, нарушающего естественный филогенез психики ребенка и приводящего в итоге к задержке нервно-психического и физического развития, нарушению формирования полноценных личностных качеств. Положения этой теории неоднократно подтверждались различными вмешательствами по улучшению когнитивного развития институализированных детей [36], начавшимися, впрочем, несколько ранее – в 1930-е годы [37].

Следует отметить, что изменения, связанные с отрывом от родителей, настолько разнообразны, что специалисты различных отраслей разделяют в сущности единый комплекс изменений на несколько синдромов, акцентируя внимание на компонентах, входящих прежде всего в их научные интересы: психиатры и неврологи выделяют задержку формирования когнитивных функций, психологи – поведенческие и личностные проблемы (т.н. «депривационный дизонтогенез» или «психический дизонтогенез депривационного происхождения» [38]), эндокринологи – нарушения роста (т.н. «психосоциальную низкорослость» [39], более раннее название «депривационная карликовость (дварфизм)» [40; 41] в настоящий момент не используется по этическим причинам [25; 42]). Соответственно, отличаются и предлагаемые абилитационно-реабилитационные подходы.

Следует отметить, что в настоящий момент в психологии и детской психиатрии не принято выделять понятие единый «депривационный синдром» [43]. Это связано с разнообразием возможных изменений у данной группы: от легких особенностей до грубейших нарушений развития, от задержек и искажения интеллектуального развития до расстройств инстинктивной сферы. Отмечаются

также эмоциональные, волевые нарушения, коммуникативные проблемы (вплоть до парааутизма), аутостимуляция в виде двигательных стереотипий и функциональные соматовегетативные проявления, среди которых наиболее частыми являются нарушения аппетита и сна [44]. Л. М. Шипициной [45] сформулирован обобщённый портрет личности, формирующейся в условиях материнской депривации. Для таких детей характерны: интеллектуальное отставание, неумение вступать в значимые отношения с другими людьми, вялость эмоциональных реакций, агрессивность и одновременно неуверенность в себе.

С другой стороны, в исследовании The English and Romania Adoptees Study (ERA) был обнаружен комплекс состояний, характерных для детей, переживших институционализацию – проблемы, специфичные для депривации – deprivation specific problems (DSP) [46], поскольку их частота у детей, имевших опыт институционализации, значительно превышала таковую у детей без такого опыта. В эту группу вошли четыре состояния: квази-аутизм, расторможенная привязанность, когнитивные нарушения и дефицит внимания/гиперактивность [46–49]. Причем доля детей, например, с расстройством расторможенной социальной активности в возрасте от 6 до 11 лет составила 39,1 % в выборке детей, испытывавших длительную институциональную депривацию, по сравнению с 7 % в выборке сравнения [50], более того, в 66 % случаев симптомы сохранялись в возрасте 15 лет, в то время, как в выборке сравнения – практически исчезали [51].

Типичный характер нарушений психического развития детей-сирот раннего возраста позволил Л. Ф. Кремневой и соавт. [52] также выделить единый симптомокомплекс, возникающий в условиях родительской депривации, с характерным типом нарушений, являющихся специфическими для депривации и определить его как «синдром сиротства». Авторы отметили, что данный синдром отражает нарушения психического онтогенеза дефицитарного характера, начинает формироваться с младенчества и к трём годам становится клинически явным, выражаясь в виде депривационной депрессии и общей дефицитарности в эмоциональной сфере, в виде парааутизма – в коммуникативной сфере, в виде двигательных стереотипий – в моторной и в виде псевдозадержек и истинных



задержек психического развития, особенно речи, – в познавательной сфере. Кроме того, отмечаются также задержки физического развития.

Как и для любого воздействия, оказываемого в детском возрасте, эффекты институционализации следует рассматривать как в контексте краткосрочных изменений, так и с точки зрения патологии взрослого возраста.

В то же время отмечено, что даже у взрослых, воспитанных в приютах, сохраняется ряд особенностей психического функционирования, отличающие их от сверстников без опыта институционализации [53]. Даже через 20 лет после пребывания в семьях все еще наблюдалась значительно более высокая распространенность расстройств аутистического спектра, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) и симптомов расторможенной социальной активности [54; 55].

Опрос, проведенный в Украине [56] показал, что из 79 выпускников детского дома в Днепропетровской области только пятеро успешно интегрировались в общество. Анализ постинтернатной адаптации выпускников организаций для детей-сирот (детских домов), проведенный Г. В. Семейей [57], показал наличие проблем у 2662 выпускников 2021 года из 3131 (85 %). Первое место заняли проблемы с наркотиками – у 39 %, алкоголем – у 25 %, курением – у 19 %, со здоровьем – у 17 %. Нарушения закона (задержание за какие-либо правонарушения) отмечены у 12 % выпускников детских домов, у детей из замещающих семей – в два раза реже. Данные Генеральной прокуратуры Российской Федерации [58] открыли более серьезную картину: до 40 % выпускников учреждений со временем становятся алкоголиками и наркоманами, 40 % – пополняют преступный мир, 10 % – заканчивают жизнь самоубийством и только 10 % адаптируются к жизни. Следует отметить, что отрыв от родителей и институционализация накладывают свой отпечаток вне зависимости от страны проживания. Так, у приемных детей в Орегоне и штате Вашингтон (США) в два раза выше частота депрессии (20 % по сравнению с 10 % детей без опыта институционализации), более высокий уровень посттравматического стрессового расстройства, частота которого (25 %) превышала даже показатели ветеранов

боевых действий (12–13 % у ветеранов войны в Ираке, 15 % у ветеранов войны во Вьетнаме, а также 4 % среди населения в целом) [59].

Дети в приемных семьях имеют более высокую вероятность СДВГ, дефицита исполнительных функций, беспокойства, а также других проблем развития [55]. Так, в недавнем исследовании, проведенном D. Golm и соавт. [60] на выборке 70 взрослых через 20 лет после помещения в семью, ранняя институционализация была связана с нарушениями во взрослом возрасте: предполагаемый дефицит памяти сохранялся даже после учета коэффициента интеллекта (IQ); после учета влияния симптомов расстройств аутистического спектра симптомы СДВГ по-прежнему ассоциировались с недостаточностью интеллекта и проспективной памяти, проактивным торможением, качеством принятия решений и распознаванием эмоций, а множественный регрессионный анализ показал, что связь между детской депривацией и взрослыми симптомами СДВГ статистически объяснялась обусловленными депривацией различиями в IQ и проспективной памяти у взрослых.

Согласно данным W. Pawliczuk и соавт. [61], 96% подростков, проживающих в учреждениях, страдали психическими расстройствами, по сравнению с 57% молодых людей, воспитывающихся в приемных семьях. Наиболее распространенными диагнозами в исследовательской группе были: расстройство поведения (у 28 %), чрезмерно тревожное расстройство (у 26 %), большая депрессия (у 23 %), СДВГ (у 14 %), другие депрессивные расстройства (у 12%).

Для детей, переживших депривационные условия, характерна высокая частота суицидальных попыток [62–64] и ускоренного полового созревания (особенно у девочек) [65–70]. Впрочем, последняя особенность рядом авторов подвергается сомнению. Так, В. М. Reid и соавт. [71] выявили, что раннее помещение в дом ребенка увеличивает риск задержки роста у детей, усыновленных гражданами США, но не ожирения и раннего начала полового созревания у девочек.

В шведском исследовании, в котором использовались данные почти миллиона человек, включая 22305 бывших приемных детей, было выявлено повышение коэффициентов риска суицидальных попыток в 4 раза по сравнению со сверстниками из общей популяции [64]. Кроме того, отмечен более высокий

уровень смертности из-за злоупотребления психоактивными веществами, несчастных случаев, самоубийств и болезней. Исследования показали, что молодые люди, находившиеся под опекой, чаще получают психотропные препараты [72]: 37,9 % этих детей получали подобные лекарства, а данные R. Racusin и соавт. [73] показывают, что 41,3 % приемных детей получали три разных класса психотропных препаратов, 15,9 % – получали четыре препарата различных классов. Наиболее часто используемыми группами были антидепрессанты (56,8 %), препараты для лечения СДВГ (55,9 %) и нейролептики (53,2 %).

Столь высокая потребность в психотропных веществах не может не сказываться на когнитивном развитии и академической успеваемости: только 56 % закончили среднюю школу (82 % в общей популяции), около 10 % поступили в колледж, из них только 3 % завершили учебу [74; 75].

Кроме отдаленных последствий существует целый ряд проблем, связанных с институционализацией и депривацией, и являющихся, по сути, проявлениями этих состояний. Сообщается, что для детей, живущих в домах ребенка и детских домах, характерны специфические изменения поведения, включающие стереотипную самостимуляцию (раскачивание, мастурбация, самоповреждение, другие нетипичные сенсорные интересы) [76], переход от ранней пассивности к агрессивному поведению в старшем возрасте, высокий уровень тревожности [77; 78], чрезмерная активность и отвлекаемость, неспособность формировать глубокую или подлинную привязанность [79], избирательное дружелюбие, трудности в установлении соответствующих отношений со сверстниками [80].

Кроме перечисленных выше изменений в психолого-психиатрической сфере [81; 82], для воспитанников интернатных учреждений характерны также нарушения в когнитивной сфере, задержка нервно-психического развития (НПР) и отставание в физическом развитии (ФР) [83–85].

Несмотря на активно проводимую работу по помещению детей, лишенных родительской опеки, в семьи (ежегодно во всем мире усыновляется более 40000 детей [86]), актуальность проблемы институционализации все еще достаточно высока. По данным статистики, около 2% новорожденных попадают в дома

ребенка и остаются на попечении государства [87]. Согласно подсчетам С. Desmond и соавт. [88], в 2015 году в интернатных учреждениях проживали около 5,4 миллионов детей по всему миру. Примечательно, что самую высокую среднюю распространенность институционализации имели страны с высоким уровнем дохода: в Южной Азии – 1,13 млн., в странах Европы и Центральной Азии – 1,01 млн. Исключение составила Северная Америка, длительное время демонстрирующая самое низкое количество институализированных детей (0,09 млн.). Россия и Украина входили в топ-10 стран по количеству детей в условиях институционализации [88]. Впрочем, по данным С. Nar [89], цифры несколько ниже – в 2021 году в мире в учреждениях находились 2,7 миллиона детей, из которых 90 % представляли социальные сироты.

В Украине с лета 2017 года стартовала реформа интернатов [56]. На момент ее начала в Украине было более 700 интернатных учреждений, где жили почти 106000 детей [17], однако, по состоянию на март 2022 года, согласно данным сайтов [savethechildren.net](http://savethechildren.net) [90] и [www.openingdoors.eu](http://www.openingdoors.eu) [91], число интернатных учреждений сократилось лишь до 663, а количество детей в них все еще составляло более 100000. Частота институализации в Украине на начало 2022 года была одной из наиболее высоких в Европе, в основном это были дети старше 3 лет – на конец 2020 года в домах ребенка Украины оставалась 1437 детей [92].

В Российской Федерации к моменту распада Советского Союза в детских домах и интернатах воспитывалось 113,4 тысячи сирот. В следующие 14 лет это число постепенно увеличивалось, достигнув пика в 2004 году (188,8 тысячи детей), когда в Российской Федерации насчитывалось 255 детских домов, в которых проживало почти 20 тысяч детей в возрасте до 4 лет, из них более 15 тысяч – официально считались «отстающими» в умственном развитии и почти 10 тысяч – «отстающими» в физическом развитии [76]. Изменения, связанные с политикой устройства детей в семью (принятый в 2008 году Федеральный закон № 48-ФЗ "Об опеке и попечительстве") привели к тому, что количество институализированных детей начало уменьшаться (доля детей, помещенных в приемные семьи, выросла с 2 % в 2005 году до 24 % в 2015 году, то есть в 12 раз), в 2008 году достигнув

начального уровня 1990 года, а к 2015 году сократилось в два раза – в банке данных числилось менее 58,2 тысяч детей-сирот [93]. По данным омбудсмена Российской Федерации за последние 5 лет численность детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, находящихся в государственном банке данных и подлежащих устройству в семью, сократилось на 34 % и в 2021 году составила 406,1 тыс. человек [94–96]. На 1 июля 2022 года в банке данных сайта «УСЫНОВИТЕ.РУ» содержалась информация о 38868 детях.

Согласно данным советника Главы ДНР по правам ребенка, в период с 2014 по апрель 2022 года в Донецкой и Луганской Народных Республиках сиротами стали около 6 тысяч детей [97]. В 2021 году в ДНР зарегистрировали 652 ребёнка, являющихся сиротами или детьми, лишенными родительской опеки. Большинство из которых устроены в семьи, однако, на гособеспечении в специализированных учреждениях на январь 2022 года находились 142 ребенка [98].

Таким образом, проблема влияния институционально-депривационных условий на развитие детей до сих пор актуальна. Актуальность обусловлена количеством детей, живущих в условиях закрытых коллективов и выраженным отставанием детей, живущих в домах ребенка, от сверстников, воспитанных в семейном окружении, по целому комплексу показателей физического, моторного, когнитивного, социального, языкового и других видов развития.

## **1.2. Особенности анамнеза воспитанников домов ребенка**

Состояние здоровья любого человека являет собой интегральную переменную, включающую генетические предпосылки, влияние анте- и интранатального анамнеза, а также неблагоприятных факторов, воздействовавших после рождения. Согласно концепции «онтогенетической природы здоровья и болезней» (Developmental Origins of Health and Disease, DOHaD), основанной на работах английского эпидемиолога David J. P. Barker и его коллег [99], здоровье взрослого предопределяется воздействием факторов в критические периоды онтогенеза через механизмы импринтинга/программирования. Импринтинг при

этом объясняется нарушениями гормональной регуляции и эпигенетическими модификациями, играющими важную роль в правильном развитии органов и становлении физиологических функций. Так, например, эпидемиологические исследования выявили, что у людей, подвергшихся недоеданию внутриутробно или в младенчестве, более низкая масса тела при рождении тесно связана с более высоким риском сердечно-сосудистой патологии у взрослых [100–102].

Для детей-сирот и детей, лишенных родительской опеки, в большинстве случаев «здоровое начало жизни» является невозможным, что обусловлено множественностью неблагоприятных факторов, воздействующих на этапе, предшествующем институционализации. Как правило, будущие воспитанники интернатных учреждений являются нежеланными детьми, о чем свидетельствует высокая частота отсутствия регулярного посещения женской консультации (ЖК) будущими матерями, которая составляет от 82,5 % [103] до 90 % [104]. Причем из наблюдавшихся в ЖК каждая пятая женщина встала на учет лишь после 32–34-й недели беременности [103]. Нежелательная беременность является ведущей причиной отказа от ребенка и составляет 75,5 % случаев. Согласно концепции «синдрома стрессированного потомства» [105], которая согласуется с DOHaD, социально-эмоциональный стресс матерей на ранних этапах беременности приводит к комплексу изменений в нейроэндокринной системе с одновременным повышением чувствительности к стресс-нагрузке и преждевременному снижению адаптационных возможностей, развитием влечения к алкоголю, как адаптогену (потомки матерей, переживших стресс во время беременности, имеют aberrации моноаминергических систем головного мозга, обусловленные фетальным стрессом), а также формированием эндокринопатий и нарушениями в гормонально зависимых системах потомков, что в совокупности формирует антенатально запрограммированные ненаследственные патологии. На экспериментальных моделях лабораторных животных было показано, что существенную роль в механизмах импринтинга играет глюкокортикоидная активность [106; 107].

Следует отметить высокую частоту отягощенного акушерского анамнеза: в 72,5 % случаев (аборты, самопроизвольные выкидыши, криминальные

вмешательства) [108]. Как правило, дети, поступающие в дома ребенка, рождены от повторных беременностей (82,5 %), причем 24,2 % – от четвертой и пятой [103]. Биологические родители 29,5 % воспитанников имеют социально значимые заболевания, что может являться патогенным фактором для развития фетопатий различного генеза [109].

У всех воспитанников домов ребенка выявлен отягощенный перинатальный анамнез: 95 % были рождены матерями с патологически протекавшей беременностью [110], у 8,3 % женщин беременность протекала на фоне многоводия, у 1,7 % – на фоне многоплодия [103]. Почти все будущие матери во время беременности курили и злоупотребляли алкоголем (от 24,3 % [109] до 85,4 % [110] матерей страдали наркотической и алкогольной зависимостью, от 40 % [110] до 87 % [109] женщин курили), 18,6 % страдали наркоманией, 6,8 % – имели психические расстройства. По данным Е. Б. Либовой [111] и соавт., каждый пятый ребенок, поступающий в дом ребенка в возрасте до 1 года, страдает алкогольной или наркотической фетопатией.

Большинство женщин во время беременности переносили различные инфекции, среди которых наиболее часто встречались урогенитальные, ВИЧ-инфекция, туберкулез, сифилис [104]: 5,2 % были инфицированы вирусами гепатита В и/или С, 3,5 % имели ВИЧ-инфекцию, 20,3 % – хроническую урогенитальную патологию (в том числе сифилис, герпесвирусную инфекцию, уреоплазмоз, хламидиоз, микоплазмоз). Большинство матерей (67,5 %) имели сочетание факторов неблагоприятного воздействия на плод [103].

Патологическое течение беременности отмечалось в 97,9 % случаев [110], ранний гестоз и угрозу прерывания имели 35,5 % матерей (в контрольной группе – в 7 раз реже) [109], а по данным Е. Л. Истоминой и соавт. [108], без гестоза беременность протекала лишь в 20–25 % случаев. Железодефицитная анемия выявлена у 65 % женщин. Острых респираторных заболеваний во время беременности не отмечалось, что авторы расценивают как свидетельство низкой обращаемости данного контингента за медицинской помощью.

Патологическое течение родов выявлено в 75 % случаев, роды путем кесарева сечения – в 46,4 %, в 3,9 % на момент родов женщина находилась в состоянии алкогольного опьянения [110].

В 64,2 % случаев беременность завершилась преждевременными родами [103]: со сроком гестации 34–37 недель – 19,2 % детей, со сроком гестации 32–34 недели – 36,7 %, со сроком гестации 29–31 неделя – 8,3 % детей. Впрочем, по данным The St. Petersburg–USA Orphanage Research Team [112], частота преждевременных родов несколько ниже: 6 % детей родились с гестационным возрастом 27–30 недель и 36 % – 31–36 недель. С внутриутробной задержкой развития родились 41,7 % детей [103], хроническая внутриутробная гипоксия выявлялась у 13,3 % новорожденных [109], 82 % новорожденных отнесены к III группе здоровья, от 39,3% [110] до 53 % [113] детей нуждались в реанимационных мероприятиях, а 28 % – в интенсивной терапии [110].

Патология периода новорожденности выявлена у 80 % детей [110], более 55 % составляют воспитанники с генетическими заболеваниями, 26 % – с врожденными пороками развития [109]. Более того, по данным Ю. К. Ботьбота и соавт. [104], признаки выраженного дизморфизма и врожденные пороки развития имели место у 44,1 % воспитанников. Из патологических состояний в периоде новорожденности ведущие места занимают перинатальное поражение центральной нервной системы от среднетяжелого до тяжелого (до 90 %) и анемия (60 %) [108]. В периоде новорожденности у 42,5 % детей регистрировалась ранняя анемия недоношенных [103].

Таким образом, для воспитанников интернатных учреждений характерно значительное количество неблагоприятных факторов в анамнезе, способных повлиять на состояние здоровья в будущем.



### **1.3. Состояние здоровья и особенности развития воспитанников домов ребенка**

Данные литературы свидетельствуют о том, что уже при поступлении в дома ребенка у детей имеются серьезные проблемы со здоровьем [103], которые усугубляются за время, проведенное в учреждении: в 2 раза увеличивается общая заболеваемость, оцениваемая по результатам углубленных медицинских осмотров; растет число воспитанников с отставанием в физическом и нервно-психическом развитии; увеличивается удельный вес хронической патологии [114–117].

По данным А. А. Василькова [118], дети, поступающие в дома ребенка, имеют как минимум 8 признаков отягощенного социального анамнеза, а в целом на одного воспитанника приходится до 23 неблагоприятных факторов.

Согласно данным Ю. В. Чегановой [103], на момент первичного обследования при поступлении в Дом ребенка хроническая соматическая патология была диагностирована у 91,7 % детей. Поражение двух систем наблюдалось у 6,7 % детей, трех – у 57,5 %, четырех – у 28,3 %, пяти – у 5 %, шести – у 2,5 % детей, что согласовывалось с данными литературы о низком уровне здоровья детей, воспитывающихся в домах ребенка [83; 119; 120].

Согласно результатам исследования, проведенного К. С. Казначеевым и соавт. [121], дети из домов ребенка имеют низкий уровень здоровья и полиорганность поражения, что обуславливает высокий удельный вес воспитанников, относящихся к III группе здоровья, диагностируемой в 90,8 % случаев. Авторы отмечают высокую частоту нарушений нутритивного статуса (у 61,7 %), а также отклонений микроэлементного гомеостаза, биохимических и иммунных маркеров, коррелирующих с показателями белково-энергетической недостаточности у детей.

Проблемы со здоровьем отмечаются более чем у 40 % усыновляемых детей в США [122; 123]. До 60 % воспитанников детских домов составляют дети с тяжелой

хронической патологией, почти 55 % отстают в физическом развитии и лишь 4,7 % можно отнести к условно здоровым [124; 125].

В работе С. П. Каплиной и соавт. [109] подсчитано, что среднее число нарушений здоровья составляет 1,33 на одного ребенка, а число сопутствующих заболеваний достигает 1,59. Согласно результатам, полученным Т. Н. Павленко [86], доля детей, страдающих хроническими заболеваниями, составляет в среднем 70,7 %, у каждого третьего ребенка заболевание находится в стадии субкомпенсации или декомпенсации.

По данным, М. Г. Дьячковой, В. И. Макаровой и соавт. [126], в домах ребенка Архангельска и Северодвинска детей с I группой здоровья выявлено не было, что не удивительно, учитывая характерные высокую острую заболеваемость и отягощенный социальный анамнез. Вторая группа здоровья определена у 39,4 % детей, в то время, как абсолютное большинство детей (59,5 %) были отнесены к III группе здоровья [53]. Уровень заболеваемости институализированных детей превышает в 3,4 раза таковой среди детей, воспитывающихся в семье [121].

Согласно мнению О. М. Филькиной и соавт. [127], ситуация имеет отрицательную динамику: к трем годам число детей с III группой здоровья увеличилось с 79,0 % до 96,1 % за счет уменьшения доли детей со II группой здоровья. В работе Н. К. Перевозчиковой с соавт. [128] III группа здоровья у воспитанников интернатных учреждений встречалась в 3,8 раза чаще, чем у детей, проживающих в семьях, а по данным Н. И. Зрячкина и соавт. [110], 94,3 % воспитанников домов ребенка относятся к III–V группам здоровья.

Согласно данным Государственного доклада о реализации государственной политики в сфере охраны здоровья за 2020 год [129], среди детей, пребывающих в стационарных учреждениях для детей-сирот и детей, находящихся в трудной жизненной ситуации, I группа здоровья выявлена у 6,8 % детей; II группа – у 35,9 %; III группа – у 30,4 %; IV группа – у 5,5 %; V группа – у 21,4 %, то есть хронические заболевания имеют 57,3 % детей, в то время, как среди усыновленных, принятых под опеку, в приемную или патронатную семью таких только 31,9 % (к I группе здоровья отнесены 12,7 % детей; ко II группе – 55,4 %; к III группе – 26,6 %;

к IV – 1,2 %; к V – 4,1 %), что может быть обусловлено как усыновлением более сохранных по состоянию здоровья детей, так и персонализированным медицинским подходом, который оказывают новые семьи детям. Данные общей популяции значительно отличаются: I группа – 26,7 %; II группа – 56,3 %; III группа – 13,9%; IV группа – 0,7 %; V группа – 2,4 % (то есть хронические заболевания выявлены только у 17 % детей из семей).

В дошкольном возрасте у детей, находящихся в детских домах, продолжали дебютировать заболевания как эндогенной, так и экзогенной природы. К школьному возрасту формируется достаточно выраженный груз хронических заболеваний. По данным И. Ю. Болотникова [130], в группе детей от 7 до 18 лет также практически отсутствовали здоровые дети: I группа здоровья выявлена у 1,4 % воспитанников; II группа – у 17,3 %; в то время, как III (58,1 %) и IV группы (23,2 %) были наиболее многочисленны, а среднее количество хронических заболеваний составило 3,4–3,5 случая. Данные О. М. Филькиной и соавт. [127] еще более разительны: среднее число нарушений здоровья, приходящихся на одного воспитанника дома ребенка, составило  $5,23 \pm 0,12$  (в семье – только  $1,99 \pm 0,07$ ), что свидетельствует о комплексности нарушений здоровья в депривационных условиях.

Также О. М. Филькиной и соавт. [127] показано, что частота острой респираторной патологии с возрастом постепенно уменьшается (к 3 годам число часто болеющих детей среди воспитанников домов ребенка уменьшилось в 8 раз). Снижение заболеваемости связано с уменьшением антигенной нагрузки в условиях закрытого коллектива, стабилизацией адаптационных процессов и созреванием иммунной системы. В то же время, по данным В. А. Плаксина и соавт. [53], частота общей заболеваемости воспитанников интернатных учреждений остается довольно высокой вплоть до совершеннолетия, составляя в возрасте 7–18 лет 4978,9 ‰. Снижение с возрастом частоты острых инфекционных заболеваний, впрочем, не влияло на удельный вес осложненного их течения, которое оставалось стабильно высоким (35,2 % и выше) [104].

Динамика изменений параметров, которые принято считать основными показателями здоровья, широко освещена в работах коллектива авторов из НИИ материнства и детства г. Иваново (Российская Федерация) под руководством проф. О. М. Филькиной и проф. Е. А. Воробьевой [127], показавших, что в первые годы жизни для воспитанников домов ребенка характерно преобладание в структуре заболеваемости болезней эндокринной системы, расстройств питания и нарушений обмена веществ, которые диагностировались в 5 раз чаще, чем у детей из семей (у 59,4 % и 11,7 %, соответственно), а по данным К. С. Казначеева и соавт. [121], распространенность этой группы нозологий среди детей из домов ребенка в 10 раз превышает таковую у их сверстников из семей.

По мере взросления происходит снижение частоты эндокринной патологии, расстройств питания и нарушений обмена веществ, дефицитных анемий, болезней органов пищеварения, врожденных аномалий на фоне увеличения частоты болезней дыхательной и костно-мышечной систем. Впрочем, в трехлетнем возрасте у институализированных детей болезни эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ и дефицитные анемии все еще встречаются достоверно чаще, чем у детей, воспитывающихся в семьях [127].

При этом внутри класса «Расстройства питания и нарушения обмена веществ» преобладают рахит (у 23,3 % детей, причем в 78,1 % случаев – средней степени тяжести, в то время, как у детей из семей преобладал легкий рахит) и гипотрофия (у 24,3 %, причем у детей, воспитывающихся в семьях, только I степени, тогда как у 18,1 % воспитанников дома ребенка выявлялась гипотрофия II степени). Кроме того, значимо чаще отмечалось увеличение лимфоидных органов: тимомегалия (в 11,8 % против 0,5 %, соответственно), гипертрофия небных миндалин 2–3-й степени (у 1,7 %) и гипертрофия аденоидов (6,1 % и 2,8 %, соответственно) [127], что, вероятнее всего, является следствием высокого уровня антигенной нагрузки в учреждениях закрытого типа и согласуется с нашими более ранними данными [131; 132].

По данным Ю. К. Больбота и соавт. [104], практически все дети, поступившие в дом ребенка на первом году жизни, имели фоновые состояния и сопутствующую

патологию: рахит – 50,1 %, дефицитную анемию – 41,2 %, хронические расстройства питания – 48,8 %, атопический дерматит – 49,3 %.

Согласно результатам исследования, проведенного В. А. Плаксиным и соавт. [53], фоновая патология (рахит, анемия, расстройства питания) встречается у 89 % институализированных детей, а неврологическая симптоматика – у 98 %, тогда как у детей, проживающих в семьях, эти состояния встречаются в 2–4 раза реже.

Для воспитанников домов ребенка характерна высокая (в 2 раза) частота (82 %) и выраженность (6 и более внешних признаков) диспластической стигматизации. Причем, если по мере роста и созревания число детей с повышенным уровнем стигматизации снизилось с 89 % в младенческом периоде до 76 % к трем годам жизни, то количество признаков, значимых для диагностики дисплазии соединительной ткани увеличилось [133]. Высокий уровень стигматизации достоверно чаще регистрировался среди мальчиков [134].

К часто встречающимся группам заболеваний следует также отнести болезни крови и кроветворных органов, представленные дефицитными анемиями (у 34,5 % и 8,9 %, соответственно). Даже когда дети не имеют недостатка в весе для своего роста при передаче в приемную семью, дефицит питательных микроэлементов, особенно железа, служит индикатором отдельных последствий институционального ухода в сфере внимания и IQ [54]. Согласно данным Ю. В. Чегановой [103], дефицит йода диагностирован у 42,5 % детей, дефицит цинка – у 39,2 %, латентный железodefицит – у всех детей.

В группе институализированных детей более чем в 2 раза чаще встречаются врожденные аномалии и деформации (25,0 % и 10,8 %, соответственно) за счет более частых малых аномалий развития сердца (21,3 % и 9,9 %, соответственно). Авторы также описывают, что у воспитанников домов ребенка болезни органов пищеварения наблюдались в 1,8 раза чаще, болезни органов дыхания (исключая острую заболеваемость) – в 3,6 раза, болезни мочеполовой системы – в 3 раза, болезни глаза и его придаточного аппарата – в 1,8 раза чаще [127].

Следует отметить, что распространенность патологии глаз с возрастом увеличивается: у воспитанников детского дома она встречается уже более чем в

7 раз чаще (310,8 против 41,1 на 1 000 у детей, проживающих в семьях) [53]. Орган зрения человека – один из самых чувствительных периферических индикаторов поражения головного мозга [135], что согласуется с высокой частотой поражения центральной нервной системы в этой группе детей .

Кроме общего низкого уровня здоровья, высокого уровня общей заболеваемости и раннего формирования алиментарно-зависимой патологии, для воспитанников домов ребенка характерны отставание в физическом и нервно-психическом развитии [83; 103; 120; 136–138].

По данным О. В. Ахтямовой [139], при поступлении в дом ребенка отклонения физического развития отмечались у 69,5 % детей, родившихся доношенными. За время нахождения в доме ребенка удельный вес детей с отклонениями в физическом развитии увеличился до 89,5 %.

Физическое развитие воспитанников домов ребенка отличается от возрастной нормы в 79,7 % случаев, преимущественно за счет низкого роста (52,5 %) и дефицита массы тела (46,9 %), а в 35,6 % случаев отмечается также сочетанное снижение массово-ростовых показателей [127]. В то же время средние прибавки массы тела у институализированных детей на первом году жизни были меньше, чем у детей из семей ( $4,66 \pm 0,13$  кг и  $7,09 \pm 0,11$  кг соответственно), на втором году – не отличались, а на третьем году превышали их показатели ( $2,82 \pm 0,17$  кг и  $1,71 \pm 0,14$  кг соответственно), что расценено авторами как отставание периода округления на 1 год [127].

У воспитанников интернатов отмечаются существенные отклонения в физическом развитии, его дисгармоничность (у 82,7 %), причем как минимум один из показателей (чаще всего, у 56,3 %, – рост) относится к низким или ниже среднего значениям, что можно считать стагнацией или ретардацией физического развития. В то же время у детей из семей удельный вес низкорослых не превышал 5 % [53]. Согласно данным В. А. Плаксина и соавт. [53], нормальные антропометрические показатели имеют всего 17,1 % детей, физическое развитие оценено как дисгармоничное у 25,5 %, как атипичное – у 29,7 %. Анализ физического развития, проведенный Т. В. Бородулиной [83], подтвердил вышесказанное: гармоничный

морфофункциональный статус у детей первого года жизни из семей определялся в 2,5 раза чаще, чем у воспитанников дома ребенка (у 76,6 % и 29,7 % детей, соответственно), а в возрасте от 1 года до 3 лет – в 2,4 раза (соответственно в 51,4 % и 21,7 % случаев).

Согласно данным Н. О. Давыдовой и соавт. [134], отличительной чертой физического развития воспитанников домов ребенка является преобладание детей, чьи параметры классифицируются как ниже среднего, низкие или очень низкие. Результаты О. М. Филькиной и соавт. [127] в свою очередь свидетельствуют о том, что среди воспитанников домов ребенка в течение всего раннего возраста дети с отклонениями физического развития составляют до 79,7 %, а по данным О. Ю. Кочеровой и соавт. [140], число детей с отклонениями физического развития было в 1,3 раза больше, чем в контрольной группе. Согласно Н. Н. Ellis и соавт. [141], средний перцентиль окружности головы составил 33 (9–58), роста – 6 (3–15), веса – 3 (1–25), отношения веса к росту – 13 (2–50), то есть распределения всех основных антропометрических показателей смещены в сторону меньших величин, подтверждая стагнацию физического развития у институционализированных детей. Эти данные подтверждаются также результатами первичной оценки развития детей, проводившейся при усыновлении гражданами США: средний балл по весу (в z-значениях) составлял  $-1,05 \pm 1,06$  (диапазон от -3,15 до 1,26); по росту –  $-1,41 \pm 1,37$  (диапазон от -4,52 до 1,79); по окружность головы –  $-1,25 \pm 1,00$  (диапазон от -3,7 до 0,62). Результаты меньше или равные -1,0, были обнаружены у 44 % детей по весу, 68 % – по росту и 43 % – по окружности головы [142], что подтверждает большее влияние институционализации на рост, чем на упитанность детей.

Только 18,9 % воспитанников дома ребенка соответствуют паспортному возрасту, что в 3 раза меньше, чем в группе детей, воспитывающихся в семьях [83]. Несмотря на то, что начиная с 24 месяцев отмечалась тенденция к улучшению физического роста у детей, которые воспитывались в учреждениях, с полным увеличением веса и частичным увеличением роста на момент оценки [143], в возрасте 48 месяцев 31 % детей все еще отставали в росте, в то же время в группе детей, воспитывающихся в семьях, задержка роста не отмечена.

По существующим представлениям задержку роста и развития у детей в этом периоде следует расценивать как одно из проявлений соматовегетативных расстройств, характеризующих среднетяжелую или тяжелую адаптацию [138]. У детей раннего возраста в первый год пребывания в замещающей семье частота острой патологии, обострения хронических заболеваний, динамика отклонений физического и нервно-психического развития могут служить критериями оценки течения периода адаптации [140].

Так, получены данные, что каждые 5 месяцев, проведенные в доме ребенка, приводят к задержке линейного роста на месяц [142]. При этом патогенетически речь идет не о голодании [144], поскольку массово-ростовой коэффициент и содержание инсулиноподобного фактора роста-1 не нарушаются. С другой стороны, физический рост связан с задержками в развитии и разрушительным поведением, при этом меньший рост ассоциировался с большими задержками в развитии и меньшим количеством проблем с поведением [141], следовательно, речь идет о психосоциальной низкорослости.

Нервно-психическое развитие детей также в значительной степени страдает при институционализации и отличается у воспитанников домов ребенка глубоким (IV и V группы у 22,0 % и 57,6 %, соответственно) и комплексным (III степень) отставанием, глубина которого изменяется с возрастом: увеличиваясь к году (до трех эпикризных сроков), она уменьшается к трем годам (до 1,5 эпикризного срока). Авторы объясняют такую динамику коррекционными занятиями, начинающимися при приближении к трехлетнему возрасту [127].

Комплексная депривация приводит к тому, что, по данным литературы, до 98 % воспитанников домов ребенка, несмотря на хорошее питание и уход [121], имеют различные нарушения здоровья и отстают в нервно-психическом развитии [145], при этом преобладают (77,6 %) дети с отставанием по большинству показателей [53; 126]. Так, согласно данным М. Н. van IJzendoorn и соавт. [146], абсолютное различие в уровне IQ/DQ (DQ – developmental quotient, коэффициент развития) между детьми в домах ребенка и их сверстниками из семей достигает 20 баллов (или двух стандартных отклонений [147–150]), а согласно Е. J. S. Sonuga-



Barke и соавт. [151], продолжительность институционализации и недостаточное питание оказывают наибольшее влияние на IQ в возрасте 11 лет.

Согласно результатам исследования Bucharest Early Intervention Project (BEIP) [152; 153], в группах детей, проживающих в сиротских учреждениях, в фостерных и биологических семьях, уровень когнитивного развития детей возрастает обратно пропорционально уровню депривационного воздействия: у детей в приемных семьях он ниже, чем в биологических, однако выше, чем у институционализированных.

При проведении статистического анализа показателей НПР Т. В. Бородулиной [83] выявлена прямая корреляционная связь степени задержки развития от длительности пребывания ребенка в воспитательном учреждении (коэффициент корреляции Пирсона  $r = 0,61$ ).

Распространенность нарушений НПР подтверждают также данные О. М. Филькиной и соавт. [154], выявивших, что только у 14 % воспитанников умственное развитие соответствовало возрасту (в семье таких детей выявлялось в 6 раз больше – 78 %), а III группа НПР определялась в 20 раз чаще, чем в семье (41,0 % против 2,0 %).

Кроме распространенности задержки НПР, следует отметить также глубину поражения: по данным М. В. Санниковой [155], 80 % детей отстают от условно-возрастной нормы на три и более эпикризных срока, по данным Ю. В. Чегановой [103], в группе институционализированных детей не было воспитанников, развивающихся с опережением или в пределах возрастной нормы, то есть соответствующих I группе НПР, более половины детей (52,5 %) имели III группу НПР с задержкой на два эпикризных срока.

Более того, дефицит усугубляется с возрастом: по данным Е. Л. Витрук и соавт. [156], в группе воспитанников детских домов в возрасте 6–7 лет дети с I группой НПР также отсутствовали, число детей со II группой НПР снизилось (с 62,0 % до 45,0 %), а с III и IV группами НПР – увеличилось (47,0 % и 8,0 %). Авторы также отмечают, что общий интеллектуальный показатель воспитанников детских домов ниже, чем у сверстников из семей ( $80,5 \pm 1,1$  балла против

100,1 ± 1,7 балла), причем как за счет вербальной, так и невербальной его составляющих.

Оценка воспитанников домов ребенка, проведенная М. А. Колесниковой и соавт. [157] с помощью методик «Mullen Scales of Early Learning» (MSEL) и «The Vineland Adaptive Behavior Scales» (VABS), дала следующие результаты: уровень развития крупной и мелкой моторик оценен как ниже среднего, зрительного восприятия и рецептивной коммуникации – как средний, экспрессивной коммуникации – как умеренно низкий.

Согласно исследованиям О. М. Филькиной и соавт. [127], средний возраст ННР у воспитанников домов ребенка в течение всего периода раннего возраста был значительно ниже, чем у детей из семей, и в возрасте 1 года соответствовал 8,4 месяца, в 2 года – 14,8 месяца, в 3 года – 22,2 месяца. Так, возникновение гуления у этой группы детей запаздывало на 2–3 месяца [158], а возраст достижения способности ходить (15 месяцев) на 5 месяцев отставал от показателя детей, воспитываемых в семьях [159]. Также отмечены нарушения вокализации у депривированных младенцев [158]. Нарушения речи имели свои особенности, трудно корригируемые после устройства ребенка в семью: даже через 12 месяцев после деинституционализации, высказывания детей были короче, чем у их сверстников из семей [78].

Согласно данным А. Г. Ильина и соавт. [160], 36 % детей в возрасте 1–3 лет имели дисгармоничное психическое развитие, причем у 86 % отставание ННР составило 3 эпикризных срока и более. Дети не овладевали в соответствии с возрастом социально-бытовыми умениями (опрятностью и самообслуживанием), навыком передвижения в пространстве. Исследование, проведенное среди детей в возрасте от 6 до 18 лет, находящихся в интернатах Испании [161–163], выявило, что 19 % из них идентифицированы как имеющие умственную отсталость.

Заболеваемость детей, воспитывающихся в домах ребенка, как уже было сказано, остается высокой во все возрастные периоды: 4921 ‰ – на первом году жизни, 4000 ‰ – на втором и 3378 ‰ – на третьем. И если заболевания органов дыхания занимают первое место во все возрастные периоды, преимущественно за

счет острых инфекционных болезней (острых респираторных и кишечных инфекций), то второе место принадлежит болезням нервной системы и органов чувств, что делает эту группу заболеваний ведущей среди хронической патологии у институализированных детей [53; 160].

Кроме отставания в нервно-психическом развитии отмечается высокая частота различной неспецифической неврологической симптоматики: пограничные невротические расстройства выявлялись у 95,0 % воспитанников детских домов, тогда как в семье этот показатель был в 2 раза ниже (47,0 %) [154], симптом минимальной мозговой дисфункции отмечался почти у каждого третьего ребенка (у сверстников из семей данный показатель не превышал 10 %), практически в 2 раза чаще выявлялись неврозоподобные состояния, в 1,5 раза чаще – церебрастенический синдром, у каждого десятого – психопатоподобное поведение и энурез в возрасте 10–12 лет [53; 128; 164; 165]. Вышеуказанные изменения относительно обратимы: через год после пребывания в семье у детей уменьшается частота встречаемости задержки нервно-психического развития, дефицитных анемий и другой фоновой патологии (рахита, гипотрофии, тимомегалии), но увеличивается частота острой заболеваемости, гипертрофии аденоидов (что обусловлено увеличением контактов с инфекционными агентами), а также частота синдрома дефицита внимания с гиперактивностью и невротических расстройств. Согласно данным О. Ю. Кочеровой и соавт. [140], у детей раннего возраста частота острой и обострений хронической патологии, динамика отклонений физического и нервно-психического развития в первый год деинституализации могут служить критериями оценки напряженности периода адаптации.

Следует отметить, что изменение антропометрических показателей и НПР идут одновременно, коррелируя друг с другом. Так, согласно исследованиям С. R. Sudfeld и соавт. [166], сводная скорректированная стандартизованная средняя разница когнитивных способностей на единицу увеличения z-значений отношения роста к возрасту (HAZ) для детей до 2 лет составила +0,24 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,14–0,33). Увеличение HAZ на каждую единицу у

детей старше 2 лет было связано с увеличением когнитивных функций на 0,22 стандартного отклонения в возрасте от 5 до 11 лет после многомерной корректировки (95 % ДИ 0,17–0,27). HAZ также был значительно связан с более ранним возрастом при ходьбе и более высокими показателями двигательного развития. Замедление роста часто ассоциируется с задержкой нейроразвития в младенчестве и раннем детстве, и предполагается, что оба направления имеют общую этиологию [25].

Таким образом для состояния здоровья воспитанников интернатных учреждений характерны высокая частота хронической патологии и проявления госпитального синдрома в виде задержки физического и нервно-психического развития.

#### **1.4. Современные представления о патогенезе госпитального синдрома**

Задержка развития – мультифакторное расстройство, причины которого могут быть как экзогенными, так и эндогенными [167]. По мнению экспертов ВОЗ [168], основная причина задержки физического развития в первые месяцы и годы жизни человека – белково-энергетическая недостаточность или нарушение нутритивного статуса. Именно из-за этого развитие социальных сирот оказывается причиной нареканий в адрес учреждений, обеспечивающих уход, воспитание и медицинскую помощь таким детям [169].

В рамках патогенеза задержки роста можно выделить три основных этиологических фактора: дефицит питания; повышенное системное воспаление, в основном, связанное с влиянием инфекционных агентов [170] и различные эндокринные нарушения [25].

Снижение показателей роста на первом году жизни может быть обусловлено искусственным вскармливанием большинства детей (87,1 %). Известно, что грудное молоко содержит факторы роста и гормоны (эпидермальный фактор роста, фактор роста нервов, человеческие факторы роста I, II, III, инсулиноподобный фактор роста-1, эритропоэтин, тироксин, тиреотропин-релизинг гормон,

холецистокинин,  $\beta$ -эндорфины, простагландины, пролактин, лептин, грелин, адипонектин, резистин, обестатин), которые регулируют процессы роста, дифференцировки тканей и органов, а также метаболизм и аппетит ребенка [171]. При раннем переводе на искусственное вскармливание дети лишаются подобного источника ростовых факторов [172]. С этим может быть связана высокая частота дефицита массово-ростовых показателей у детей, поступающих в дома ребенка [169], впрочем, в последующем ситуация усугубляется – нарастает отставание роста по отношению к массе тела, что свидетельствует о других причинах нарушения роста у воспитанников закрытых учреждений.

В связи с этим была выдвинута гипотеза «психосоциального низкого роста» [173; 174], утверждающая, что дети, подвергающиеся социально-эмоциональному пренебрежению, демонстрируют недостатки роста, называемые психосоциальной карликовостью. В качестве основного патогенетического механизма при этом рассматривается гиперактивность системы «кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ)–гипофиз–надпочечники», которая подавляет ось гормона роста как воздействуя на центральные механизмы (КРГ повышает уровень соматостатина, ингибирующего выработку гормона роста [175]), так и периферически (угнетение кортизолом синтеза факторов роста в печени [76; 176–178] и нарушение их рецепции в тканях [179; 180]).

Патофизиологически психосоциальная низкорослость, по-видимому, представляет собой обратимый гипопитуитаризм, по крайней мере, для гормона роста и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси [181]. В пользу психосоциального генеза гипопитуитаризма можно привести тот факт, что после удаления ребёнка из депривационной среды догоняющий рост возникает слишком быстро, чтобы быть вызванным только адекватным его энергетическим обеспечением [25].

Повышенное системное воспаление у институализированных детей отмечалось неоднократно, в том числе и в наших более ранних работах [132], связано как с высоким риском внутриутробного инфицирования, так и с особенностями эпидемиологического процесса в закрытом учреждении, где у

ребенка значительно расширяется количество контактов, которые, впрочем, являются однотипными. Кроме того, дополнительную антигенную нагрузку создает нарушенный микробиоценоз, характерный для воспитанников домов ребенка: у детей этой группы чаще, чем у детей из семей, встречаются нарушения микробиоценоза кишечника, респираторного тракта [132; 182–184]. В подтверждение данной гипотезы следует отнести выявленную связь между уровнем С-реактивного белка (СРБ) и низким уровнем инсулиноподобного фактора роста (ИФР)-1 [170].

Говоря о влиянии антигенной нагрузки на развитие ребенка, следует также обратить внимание на экспериментальные данные, отражающие взаимодействия BDNF с системой цитокинов. Так, показано, что введение липополисахаридов в Substantia nigra приводило к развитию тревожного и депрессивного фенотипов у крыс, ассоциированное со снижением экспрессии BDNF в гиппокампе [185]. Также Т. Numakawa и соавт. [186] отмечено, что при хроническом стрессе пролонгированное действие провоспалительных цитокинов и глюкокортикоидов вызывают угнетение гена BDNF, приводящее к атрофии головного мозга и способствующее развитию психических расстройств у предрасположенных особей. В то же время увеличение уровня провоспалительных цитокинов происходит не только из-за прямого воспалительного стимула (инфекция или травма), но и может быть результатом стресса.

Впрочем, А. D. Rogol [187] отмечает, что в отношении задержки роста имеет место сложный патогенез: подавление ИФР-1 медиаторами воспаления, недостаточность питательных веществ и обусловленная эндокринными причинами резистентность к гормону роста. Все три фактора воздействуют на пластинку роста, где скорость хондрогенеза обеспечивает линейный рост, находясь под влиянием гормонов, паракринных и интракринных факторов, а также цитокинов, питательных веществ и других регуляторных молекул. Поскольку даже при достаточном потреблении калорий часть институализированных детей отстают в росте, нервно-психическая депривация и отсутствие тактильной стимуляции считаются наиболее вероятными причинами неэффективного использования

потребляемых калорий [188; 189]. Так, персонализированное общение (массаж, разговор и зрительный контакт) в течение 15 минут дважды в день позволило Т. I. Kim и соавт. [190] увеличить вес, рост и окружность головы у воспитанников дома ребенка в Южной Корее, причем результаты сохранялись в течение не менее 6 месяцев, что подчеркивает необходимость создания стимулирующей окружающей среды в подобных учреждениях.

Для психосоциальной низкорослости кроме задержки роста характерны увеличение соотношения веса и роста (weight to height ratio – WHZ, а также индекс массы тела), такие пациенты выглядят моложе своего хронологического возраста, отмечается задержка роста зубов и костей [191].

При психологическом стрессе реакции гормона роста наблюдаются редко [192], однако при длительном психосоциальном стрессе отмечено нарушение его секреции [193]. Сообщалось о нарушении секреции соматотропного гормона (СТГ) в ответ на стимуляцию [194], а также о восстановлении его уровней до нормы в течение трех недель после удаления из депривирующей среды [193]. А. Munoz-Нуонос и соавт. [41] наблюдали заметное снижение уровня нейроэндокринных маркеров (мелатонина, серотонина,  $\beta$ -эндорфинов и адренкортикотропного гормона) у детей, страдающих аффективным дефицитом, еще более выраженное у детей с задержкой роста. Органическая неспособность противостоять стрессу на генетической основе и/или факт повторяющихся стрессов вследствие истощения гомеостатических механизмов может обусловить у некоторых групп пациентов депрессивную симптоматику, связанную с широким спектром неблагоприятных последствий в эндокринной системе, что приводит к задержке роста [192].

Генетические вариации могут влиять на восприимчивость ребенка как к негативным последствиям институционального ухода, так и к позитивным реакциям на помещение в семью. Например, у детей, живущих в учреждениях и имеющих короткий аллель гена SLC6A4 (натрий-зависимый транспортёр серотонина), повышена вероятность проблем в эмоциональном плане в целом [195] и избирательного социального поведения – в частности [196; 197]. Кроме того, было обнаружено, что риск появления симптомов СДВГ, ассоциированного с

ранней институциональной депривацией, связан с генотипом DAT1 гена переносчика дофамина (SLC6A3) [198]. С другой стороны дети, попавшие в приемные семьи в раннем возрасте и имевшие по крайней мере один аллель Met нейротрофического фактора головного мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) были более чувствительны к продолжительности депривации: у воспитанников с генотипами Val/Met или Met/Met проявлялось меньше симптомов, чем у детей с генотипами Val/Val, когда усыновление было очень ранним, и больше симптомов при более позднем усыновлении [199]. Дети с длинным аллелем генотипа 5-HTTLPR или Val/Val BDNF продемонстрировали небольшую разницу в уровнях неизбирательного поведения с течением времени [200].

Исследование, проведенное в Португалии в группе из 85 детей, находящихся в специализированных учреждениях, показали, что гомозиготы s/s по гену 5-HTTLPR демонстрировали значительно более высокий уровень неизбирательного поведения. Ген 5-HTTLPR кодирует белок-транспортер серотонина. Последовательность гена содержит участок повторов, количество которых может различаться. Чем короче цепочка, тем более травмирующим будет отрицательный опыт. С количеством повторов ассоциированы синдром внезапной детской смерти, агрессивное поведение при развитии болезни Альцгеймера и склонность к депрессии [201].

Учитывая положения концепции «онтогенетической природы здоровья и болезней» и возможность раннего эпигенетического программирования регуляторных систем, с нашей точки зрения, госпитальный синдром следует рассматривать, прежде всего, в рамках общей теории стресса, как частный случай общего адаптационного синдрома, то есть реакции, возникающей в ответ на воздействие хронического специфического стресса, связанного с институализацией и комплексной (материнской, социальной, эмоциональной, сенсорной) депривацией.

Под понятием общий адаптационный синдром подразумевается сочетание стереотипных реакций, возникающих в ответ на действие чрезвычайных раздражителей (стрессоров) и обеспечивающих повышенную устойчивость. Эти



неспецифические изменения являются эволюционной мерой увеличения жизнеспособности в изменяющихся условиях. Всякая адаптация – это интеграция, т.е. вовлечение в процесс биологических систем всех уровней организации. Интегрирующую роль при этом выполняют нейрогуморальные механизмы, формирующие систему прямых и обратных связей [202].

Как известно, любой стресс воздействует на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, приводя к модуляции её функций [202–206]. Ответ ГГН системы, в свою очередь, зависит от вида стрессора, продолжительности воздействия и генетических особенностей, определяющих ритм синтеза гормонов, их рецепторов, плотность рецепторного аппарата и множество иных характеристик, влияющих на ответ [207–211], а также и предопределяющих комплекс аллостатических изменений, направленных на адаптацию к новым социальным и психологическим условиям. Изъятие ребенка из родной семьи вызывает детское горе вследствие утраты [124; 212], создавая избыточную нагрузку на все регуляторные системы.

Высказывание об особом виде детской депрессии у детей, лишенных родительской опеки [213], приобретает более глубокий смысл при рассмотрении изменений, выявляемых в регуляторных системах, а также в опытах на животных. Так, изменения, возникающие в экспериментах по материнской депривации (сепарации), имеют высокую степень сходства с нарушениями, выявляемыми при депрессии [214]. Следовательно, можно предположить общие патогенетические механизмы между этими двумя состояниями.

В настоящее время патогенез госпитального (депривационного) синдрома принято рассматривать с позиций «теории привязанности», согласно которой для нормального развития ребенку нужен так называемый «значимый взрослый», то есть человек, который станет опорой для исследования окружающего мира, создаст чувство уверенности и защиты. Только в таких условиях возможно успешное социальное, эмоциональное и когнитивное развитие. Значимый взрослый, особенно при его чувствительности к сигналам ребенка, дает возможность развить, по Э. Г. Эриксону [215], базисное доверие к миру и уверенность в себе для

исследовательских попыток [32]. Чаще всего таким значимым взрослым является мать. В случае возникновения деформаций взаимоотношений в диаде «значимый взрослый (мать) – ребенок» происходит комплекс изменений, повреждающий развитие ребенка и приводящий к задержке онтогенеза по различным направлениям (физическое, нервно-психическое, эмоциональное развитие и т.д.). Лишение же родительской опеки создает самые неблагоприятные условия для дальнейшего процветания ребенка. Материнская депривация (сама по себе и, особенно, усугубленная институализацией), является мощным психоэмоциональным стрессором, длительно воздействующим на психику ребенка и нарушающим его формирование как личности. Участие же лимбической системы в этом процессе запускает изменения регуляторных механизмов и основной стресс-реализующей системы – оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники.

Через лимбическую систему происходит длительная подпороговая активация систем, обеспечивающих ответ на стрессор [205; 216; 217]: гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, тиреоидной, симпато-адреналовой, а также, одновременно, антистрессорных систем.

Когда имеют место повторяющиеся или длительные стрессовые ситуации, регуляция стресс-реализующей системы изменяется [218]: продолжающаяся психосоциальная стимуляция приводит к постоянной низкоуровневой активации вегетативной системы и ГГН оси [219] и может привести к «привыканию» ГГН системы, например, к уменьшению с течением времени выброса глюкокортикоидов (ГК) в ответ на раздражитель, обусловленную изменением активности минералокортикоидных рецепторов (МР) [220]. Так, воздействие повторяющегося стрессора приводит к повышению КРГ, однако, снижает активность глюкокортикоидных рецепторов (ГР) в перивентрикулярном ядре (ПВЯ) гипоталамуса, что нарушает обратную связь, а, следовательно, и две основополагающие составляющие деятельности ГГН оси: базальный и стресс-обусловленный синтез гормонов. Благодаря своему высокому сродству к глюкокортикоидам, МР конститутивно активируются в большинстве физиологических состояний [221]. Напротив, ГР активируются только при более

высоких концентрациях ГК, вызывающих фазовые реакции, то есть на циркадном пике или в острых стрессовых ситуациях [222]. Минералокортикоидные рецепторы обеспечивают баланс в период «спокойного функционирования» (поддержание гомеостаза), глюкокортикоидные же задействуются при реагировании на стресс и восстановлении к «дострессовому» уровню функционирования после его завершения (преимущественно аллостатическая роль). Система глюкокортикоидных рецепторов вовлекается только при ответе на острые, кратковременные стрессоры, а также в случае хронического, длительного стресса, подавляющего гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось [223].

Когда высшие отделы нервной системы воспринимают стрессовые воздействия в течение длительных промежутков времени, инициируются физиологические и поведенческие реакции, ведущие к аллостазу, то есть сдвигу гомеостатических установок и адаптации. Со временем такая аллостатическая нагрузка может накапливаться и оказывать неблагоприятное воздействие на системы органов, что, вероятно, и приводит к различным психосоматическим заболеваниям [224].

Вследствие воздействия факторов хронического стресса повышается тонический уровень синтеза ГК, но в то же время снижается их фазовый выход [219]. В долгосрочной перспективе, в связи с этим, страдают сердечно-сосудистая функция, метаболический гомеостаз и центральные системы настроения и мотивации, что увеличивает риск развития хронических заболеваний, таких как атеросклероз, ожирение, депрессия [225], нейродегенеративных процессов [226; 227].

Следует отметить, что функционирование ГГН системы изменяется в процессе взросления ребенка и претерпевает ряд периодов так называемых «калибровки» и «перекалибровки» [209; 228]. В частности, в нейроэндокринологии существует понятие гипореактивного периода стресса (ГРПС), то есть периода, в течение которого наблюдается заметное отсутствие реакции оси ГГН на внешние стрессоры. У грызунов этот период занимает первые 2 недели жизни, которые, как считается, соответствуют заключительному триместру беременности и раннему послеродовому периоду у людей. Однако, данные ряда исследователей позволяют

говорить о более широком диапазоне ГРПС у людей, вплоть до пубертатного возраста [229–232]. Так, J. Jansen и соавт. [230] сообщили о сниженной реакции кортизола на острый стресс у здоровых детей в возрасте 0–2 лет (особенно в течение первых 6 месяцев и в большей степени – для физических стрессоров). Следующий возрастной период (до 6 лет), напротив, сопровождается повышенным выбросом кортизола в ответ на воздействие стрессоров [231]. В подростковом возрасте отмечается второй пик реакции кортизола [231], в большей степени, на психосоциальные стрессоры [208]. Период гипореактивности наблюдается также у животных и совпадает с наиболее активным развитием нейрональных связей, участвующих в обучении, памяти и стрессоустойчивости. Следовательно, такая гипореактивность ГГН системы «защищает» формирующуюся нервную сеть, что не удивительно, если учесть сложность взаимодействий кортизола с системой нейротрансмиттеров и нейротрофических факторов [233; 234].

Наличие высоких уровней глюкокортикоидов в этот период может негативно повлиять как на синтез нейротрофинов, так и на передачу сигнала в развивающейся нервной ткани. Существует мнение, что у людей ГРПС может длиться вплоть до подросткового возраста, что связано с воздействием эволюционных влияний, позволяющих детям использовать отношения с родителями и другими поддерживающими взрослыми для модуляции стресса в течение гораздо более длительного времени, обеспечивая развитие мозга. Наличие взрослого обеспечивает адекватное развитие в период гипореактивности, выполняя своеобразную «буферную» антистрессовую роль [230]. Нарушение привязанности, так же как неспособность воспитателя служить регулятором стресса (пока ребенок не научится грамотно управлять реакцией на стрессоры) может иметь негативные последствия в виде дисрегуляции ГГН системы и последующего дизонтогенеза (как физического, так и психического) [235].

Степень выраженности нарушений, вызванных воздействием стресса у детей, зависит от возрастного периода. Так, на моделях животных (грызуны) было показано, что разлука с матерью в течение первых 1–2 недель жизни оказывает наибольшее влияние. Одним из объяснений может быть влияние материнского

облизывания и ухода на метилирование гена ГР, приводящее к его инактивации и недоступности для модуляции стресса [236–238].

В свою очередь, Т. Ein-Dor и соавт. [239] показали, что избегание привязанности было значительно и специфически связано с повышенным метилированием промоторов рецепторов окситоцина (OXTR) и глюкокортикоидов (NR3C1), что дает веские основания предположить эпигенетические модификации генов в качестве этиологии нарушений привязанности у людей, связанные как с регуляцией социального стресса, так и с функционированием ГГН оси, также N. Perroud и соавт. [240] выявили, что сексуальное насилие в детстве, его тяжесть и количество видов жестокого обращения положительно коррелировали с метилированием NR3C1.

В то же время обзоры, проведенные S. H. Parade [241] и P. Misra [242], показали, что изменения в сайтах метилирования ДНК ID3 (ингибитор ДНК-связывающих/дифференцирующих белков), TPPP (Tubulin Polymerization Promoting Protein), GRIN1 (ионотропный рецептор глутамата NMDA 1) и OXTR связаны с жестоким обращением и депрессией в детстве.

Отсутствие материнской заботы или ее дефицит приводит к большему метилированию гена ГР, снижая его транскрипцию и уменьшая количество ГР [235]. Своевременная активация и деактивация систем реагирования на стресс позволяют успешно справиться с угрозой и вернуться к нормальному функционированию. В свою очередь, нарушение способности активировать или деактивировать ось ГГН приводит к неспособности справиться с потенциально опасным для жизни стрессором и длительному воздействию глюкокортикоидов, что может иметь долгосрочные последствия для поведения, памяти и уязвимости к психическим заболеваниям [222]. То есть, воздействуя на уровни гормонов стресса и антистрессовую систему, можно модулировать как краткосрочные эффекты на организм, так и, в перспективе, предотвратить долгосрочные, связанные с эпигенетическими изменениями, осложнения [243].

В норме у человека, так же, как у других животных, ведущих дневной образ жизни, профиль выработки глюкокортикоидов согласуется с предполагаемой

активностью: относительно высокие уровни выработки кортизола после пробуждения с пиком примерно через 30 минут и быстрым снижением в течение следующих 1–2 часов, после которого уровни снижаются более медленно в течение оставшейся части дня до минимума перед сном. Подобный ритм устанавливается уже к трехмесячному возрасту [244]. В ответ на стрессовое воздействие секреция кортизола достигает пикового уровня через 20–40 минут и возвращается к исходному уровню после разрешения стрессовой ситуации [245]. В дополнение к реакции на стресс, кортизол секретируется в течение дня в виде пульсирующего ультрадианного ритма, накладывающегося на основной циркадный ритм [246].

Следует отметить, что функция ГГН системы очень пластична и весьма чувствительна к воздействию различных неблагоприятных факторов. При этом, модулируется не только базовый уровень гормонов, но и ответ на стрессоры [228; 247–250]. Так, повреждающим действием обладают пре-, пери- и постнатальное воздействие неблагоприятных факторов. В частности, показано, что материнский стресс, тревога и депрессия во время беременности, а также депрессия в течение всей жизни матери, ненадежная привязанность матери к ребенку и повышенный психосоциальный риск ассоциированы с избыточной выработкой кортизола на воздействие стрессоров [251]. Также на синтез кортизола влияют вредные привычки матери. S. W. Jacobson и соавт. [252] и D. W. Haley и соавт. [253] выявили, что у 6-месячных младенцев и 11–18-месячных детей употребление алкоголя матерью повышает реактивность системы кортизола; P. Schuetze и соавт. [254] показали, что никотинозависимость матери во время беременности положительно коррелирует с реактивностью кортизола в возрасте 7 месяцев. При этом, C. L. Magnano и соавт. [255], D. S. Ramsay [256], T. F. Oberlander и соавт. [257] обнаружили низкий уровень кортизола у детей младшего возраста (новорожденных и 2-месячных), подвергшихся воздействию алкоголя, табака или кокаина, что подтвердилось в работах других авторов [208; 258]. Аналогичным образом, более низкие исходные уровни кортизола были зарегистрированы у детей, подверженных риску антисоциального поведения [259], а также у взрослых с расстройством поведения, антисоциальным расстройством личности и на

животных моделях аномальной агрессии [260]. Подростки и взрослые женщины, ставшие жертвами сексуального насилия в детстве, имеют аномальные уровни КРГ и адренкортикотропного гормона (АКТГ) [261; 262], что подтверждает продолжительность влияния раннего негативного опыта на функционирование ГГН системы. Гиперкортицизм в последнее время считается типичным проявлением депрессии [202], а гипокортицизм – посттравматического стрессового расстройства [208], что еще раз подтверждает стойкость изменений, связанных со стрессом.

Материнская депривация, являясь хроническим по продолжительности и комплексным по сути воздействующим фактором стрессором, оказывает выраженное модулирующее влияние на синтез нейротрофического фактора головного мозга. У крыс, переживших длительную разлуку с матерью, отмечалось повышение уровня ГК в ответ на острый стресс во взрослом возрасте, а также – снижение BDNF [263]. Стресс, связанный с социальной изоляцией, угнетает BDNF в гиппокампе и префронтальной коре. Более того, помимо этих участков мозга, которые считаются наиболее подверженными влиянию стресса, отлучение от матери влияет также на экспрессию BDNF в миндалевидном теле, прилежащем ядре, вентральной покрышке, стриатуме, мозжечке и гипоталамусе грызунов.

Крысы, которые подверглись материнской депривации, как и особи, которым вводился кортикостерон, показали уникальное и значительное снижение экспрессии BDNF на 25–35 % в зубчатой извилине и аналогичные тенденции в областях CA1 и CA3 гиппокампа (области мозга, связанные со стрессом и посттравматическим стрессовым расстройством [264]). Животные демонстрировали задержку обучения в тесте водного лабиринта Морриса, заметный дефицит в Y-образном лабиринте, но небольшие изменения в тесте в T-образном лабиринте [265]. Grassi-Oliveira и соавт. [266] также выявили зависимость между снижением уровня BDNF в плазме крови и вызванными пренебрежением в детстве депрессией и нарушениями памяти. Воздействие стресса (прежде всего через глюкокортикоидные гормоны) на синтез и рецепцию BDNF является наиболее вероятной причиной задержки нервно-психического развития у воспитанников домов ребенка.

Кроме того, низкий уровень нейротрофического фактора головного мозга может быть связан также со стереотипностью интерьера групп и подходов к детям, ограничением индивидуального общения со взрослыми и контакта с внешним миром, что значительно снижает поток информации и необходимость создания новых межнейронных связей и способствуют задержке нервно-психического развития [83].

Если воздействие стрессора избыточно по силе или продолжительности, то энергия адаптации, т.е. механизмы, участвующие в поддержании резистентности, истощаются и наступает третья, финальная, стадия – стадия истощения (дистресс). Регуляторные системы при этом полностью десинхронизированы и стресс может послужить основой развития болезни [202].

В последние два десятилетия акцент изучения сместился в сторону эндокринных [143] и эпигенетических изменений [267]. Так, появились сообщения об изменении теломер [267] и нарушении нейротрофической поддержки [200; 268], отмечено, что у детей, воспитывающихся в интернатных учреждениях, нарушено выделение нейропептидов, способствующих социальному обучению и формированию социальных связей [269]: более низкие уровни аргинин-вазопрессина, а также выделение окситоцина при контакте с приемной матерью не отличается от такового при общении с незнакомым человеком [270]. В свою очередь, положительное значение аффективного прикосновения у людей и социального ухода у нечеловеческих приматов коррелирует с тонусом блуждающего нерва и высвобождением окситоцина и эндогенных опиоидов [271], то есть имеет антистрессовое действие. Следовательно, вышеуказанные изменения косвенно свидетельствуют о недостаточности антистрессовых систем у детей с опытом институализации.

Дети в возрасте 49–56 месяцев, которые были деинституционализированы, имели большую левую асимметрию фронтальных отведений электроэнцефалограммы (ЭЭГ), особенно на частотах  $\alpha$  и  $\theta$ , чем дети без опыта институализации, и эта асимметрия, как и гипокортицизм, частично опосредовала проблемы с вниманием [13; 272]. С другой стороны, по данным



А. А. Михайловой и соавт. [273], у детей-сирот, по сравнению с детьми из семей, выявлена бóльшая активация париетальных областей неокортекса левого полушария (в локусе Р3 мощность  $\alpha$ -ритма меньше, чем в Р4), но слабо выражена асимметрия  $\alpha$ -ритма в лобных отведениях. Выявленные различия в показателях фронто-париетального градиента и межполушарной асимметрии ЭЭГ могут быть связаны с меньшей степенью проявления эмоций избегания у детей-сирот в условиях эксперимента и являться основанием «неизбирательного дружелюбия», характерного для данной группы детей.

Исследования, в которых изучалось влияние ранней депривации на нейробиологическое развитие, свидетельствуют об уменьшении объема серого вещества в префронтальной коре [274; 275] и нарушении организации в префронтальных трактах белого вещества [276]. Функциональные исследования показывают также снижение метаболизма глюкозы в областях префронтальной коры, связанных с регуляцией внимания и поведения [277], повышение активности миндалевидного тела в ответ на угрозу [278; 279] и незрелые паттерны ЭЭГ в условиях дома ребенка или вскоре после передачи в семью [280; 281]. Также у детей-сирот нередко наблюдается задержка речевого развития, которая проявляется в характерных перестройках спектральной мощности ЭЭГ при восприятии речи [282]: у детей, воспитываемых в семьях, большие мощность спектра  $\gamma$ -ритма наблюдались в 13 отведениях, в то время как у институализированных детей количество отведений со значительным увеличением мощности  $\gamma$ -ритма было значительно меньше (9 отведений), что может быть результатом недостаточного развития нейронных сетей головного мозга, ответственных за обработку вербальной информации [283].

Таким образом, механизмы развития госпитального синдрома в настоящий момент изучены недостаточно, несмотря на достаточно широкое внимание, уделяемое различным его составляющим, все еще нет целостного понимания, за счет каких механизмов происходит задержка развития. Хорошо изучены изменения ГГН оси, выявлены изменения тиреоидной регуляции, оси «соматотропный гормон–соматомедины», иммунного статуса и нейронального развития, однако, все

еще остается не ясным, что является узловым патогенетическим моментом развития когнитивного дефицита и нарушения линейного роста при госпитальном (депривационно-обусловленном) синдроме.

### **1.5. Особенности функционирования регуляторных систем у детей с опытом институционализации–материнской депривации**

Как уже было сказано, хронический стресс, связанный с материнской депривацией, является одним из наиболее выраженных по своему воздействию, продолжительности и последствиям факторов, влияющих на институционализированных детей. Изучением показателей кортизола у детей, лишенных материнской опеки, занимались многие, как отечественные, так и зарубежные, авторы [284–290]. Выявленные изменения часто диаметрально противоположны. Вероятно, это связано с особенностями методологии исследований (различные возраст и продолжительность пребывания в интернатных учреждениях), но в одном постулате все, кто изучал данный контингент детского населения, едины: лишение ребенка материнской заботы является сильнейшим неблагоприятным фактором, нарушающим состояние здоровья детей и их развитие с повреждением основных регуляторных систем (прежде всего – ГГН). Так, в своей книге «Психология стресса» Роберт Сапольски [291] приводит данные исследования с участием детей, усыновленных после пребывания в румынских приютах более 12 месяцев, демонстрирующие крайне важную зависимость: чем дольше ребенок пробыл в приюте, тем выше у него уровень глюкокортикоидов в состоянии покоя [289; 292]. Н. В. Долотова [293] указывает на то, что более выраженное и длительное преобладание симпатических влияний, перенапряжение регуляторных механизмов вегетативной нервной системы (ВНС), повышенная концентрация холестерина и триглицеридов на фоне увеличения концентрации адренкортикотропного гормона гипофиза и кортизола в сочетании с негативными характеристиками эмоционального статуса свидетельствует о наличии хронической стрессовой реакции у воспитанников домов ребенка. В то же время,

Е. А. Воробьева [290] выявила у институционализированных детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы фазовые изменения уровней адренокортикотропного гормона и кортизола в сыворотке крови: более высокие показатели в раннем возрасте отражают напряжение системы ГГН, которые в дошкольном возрасте сменяются низким содержанием указанных гормонов, что расценено автором как истощение нейроэндокринной регуляции. Следует отметить, что указанные изменения сочетались со стабильно сниженным эмоциональным статусом, а также с соответствующими изменениями вегетативной регуляции и снижением уровня эндорфинов (у дошкольников). Удельный вес детей с перинатальными поражениями ЦНС среди воспитанников домов ребенка достигает 90–98 % и является значимым неблагоприятным фактором формирования их здоровья [127].

Известно, что материнская депривация препятствует гормональным механизмам, участвующим в преодолении стресса [294]. Многие зарубежные исследования, проведенные как на детях, которые находятся в условиях институционализации, так и на помещенных в фостерные семьи или усыновленных, выявили «притупление» (сглаженность) суточной кривой кортизола, отражающей активность оси ГГН [143; 287]. У детей младшего возраста, испытывавших серьезное пренебрежение со стороны воспитателей во время институционализации [295; 296], и в двух выборках приемных детей дошкольного возраста наблюдался низкий или отсутствующий утренний пик кортизола в слюне и низкие его уровни в течение дня [297], что проявлялось недостаточной реакцией пробуждения кортизола и значительно более плоской кривой кортизола. Институциональная депривация была связана как с секрецией кортизола, так и с возникновением эмоциональных проблем в молодом возрасте [298]. Результаты согласуются с выводами о гипофункциональности ГГН оси после раннего неблагоприятного опыта и предоставляют убедительные доказательства долгосрочных эффектов программирования ГГН системы через опыт институциональной депривации.

Необычно высокий вечерний уровень кортизола, характерный для приемных детей, также был зарегистрирован у взрослых с аффективными расстройствами и у взрослых, переживающих длительный стресс [299]. Это говорит о снижении регуляции в этой системе из-за хронического воздействия стрессоров и отсутствия адекватных адаптивных изменений при повышенной функции оси ГГН [299] – о так называемом «токсическом стрессе» [300]. M. Carlson и F. Earls [295] также выявили, что дети в детских домах демонстрировали более низкий утренний уровень выработки кортизола и притупленный дневной ритм. Однако через несколько лет после ухода из детского дома дневной уровень кортизола был высоким [301]. Видимо, изменения активности ГГН оси зависят от таких факторов, как возраст депривации и ее продолжительность, личностных особенностей ребенка и условий, в которых он находится. D. Cicchetti и F. A. Rogosch обнаружили, что дети с интернализирующей симптоматикой, которые подвергались жестокому обращению, демонстрировали более высокие уровни кортизола в течение дня [302].

J. Bruce и соавт. [303] разделили детей на группы с высокими ( $> 0,60$  г/дл), средними ( $0,30-0,60$  г/дл) и низкими ( $< 0,30$  г/дл) утренними уровнями кортизола, основываясь на значениях верхнего и нижнего квартилей для общей выборки. В общей сложности 32 % приемных детей были классифицированы как имеющие низкие уровни утреннего кортизола, в то время как в контрольной группе таковых было только 14 %. Напротив, у 61 % детей контрольной группы был средний уровень утреннего кортизола. У приемных детей средние показатели зафиксированы только в 42 % случаев [235]. Подобные результаты получили также M. Dozier и соавт. [301], классифицировавшие детей на группы с высоким, средним и низким уровнем кортизола на основе экстремальных значений при утренних, дневных или ночных порциях кортизола ( $> 2$  стандартных отклонений (SD) выше среднего в контрольной группе расценивались как высокие, а  $< 1$  SD – как низкие): 38 % и 18 % приемных детей показали соответственно, низкий и высокий уровни кортизола, по сравнению с 14 % и 11 % в контрольной группе.

Maria G. Kroupina и соавт. [287] также обнаружили, что у 82 % детей, усыновленных из стран Восточной Европы, базовый уровень кортизола при пробуждении был ниже уровня референтных групп, однако отрицательный наклон дневной кривой был сохранен. Дети, живущие в интернатных учреждениях, также демонстрировали нарушения суточных ритмов кортизола с более низким его утренним уровнем [287; 301]. Подобные изменения могут как отражать наступление дистресса с истощением регуляторных возможностей, так и быть причиной различных метаболических нарушений: вегетативных, иммунных, нейротрансмиттерных, с развитием задержки развития, так называемого синдрома «неспособности процветать» (англ. «Failure To Thrive»). В данном случае, как правило, органических причин или недостаточного питания, которые могли бы объяснить задержку развития, не наблюдается, а механизм развития обусловлен, прежде всего, хроническим стрессом, связанным с материнской депривацией и институализацией. Как уже было сказано, для воспитанников домов ребенка характерен нормальный индекс массы тела (ИМТ) и уровень ИФР-1 [21; 25], что не характерно для голодания как причины задержки физического развития [304].

D. A. Kertes и соавт. [289] предлагают считать задержку роста чувствительным показателем степени неблагоприятных условий, с которыми сталкиваются дети до усыновления. Maria G. Kroupina и соавт. [287] обнаружили, что дети, у которых была бóльшая степень задержки роста при поступлении, показали более высокие значения утреннего кортизола при последующем наблюдении. Авторы сопоставили свои результаты с данными, полученными A. E. Johnson и соавт. [305], которые установили, что сглаженный суточный ритм с низким уровнем утреннего кортизола у детей в возрасте семи лет и примерно через пять лет после усыновления был связан с задержкой роста при усыновлении. В то же время D. A. Kertes и соавт. [289] отметили повышенный уровень утреннего кортизола у десятилетних детей с задержкой роста при усыновлении, объяснив её аллостатической нагрузкой у детей раннего возраста и различными паттернами функционирования оси ГН в разные возрастные периоды [287]. Избыток эндогенных или экзогенных глюкокортикоидов приводит к остановке роста [306],

влияя как на саму ростовую пластинку, так и на функционирование системы гормона роста (СТГ, ИФР) [307–309].

Исходя из вышеперечисленных результатов, весьма интересным представляется исследование, проведенное международной группой авторов в детских домах Одессы и Белгород-Днестровского [143]. Изучаемый контингент детей был разделен на три группы: две группы воспитанников домов ребенка (с временным и постоянным отставанием в развитии) и детей, воспитывающихся в семьях. Было обнаружено значимое влияние на суточную продукцию кортизола таких факторов, как время (снижение суточного уровня кортизола в течение дня) и группа (среднесуточный уровень кортизола был выше у детей с временной задержкой роста, воспитываемых в учреждениях, чем у институализированных детей с хронической задержкой роста и детей из семей). У обеих групп институализированных детей отмечается сглаженный ритм выработки кортизола с более высоким его уровнем при пробуждении у детей с временной задержкой развития и более низким – у детей с хронической задержкой развития. Однако, уже через 45 минут после пробуждения уровень кортизола у детей с хронической задержкой развития повышается и в большинстве последующих проб остается повышенным по сравнению с детьми из семей, снижаясь только в вечернее время. Уровни кортизола у детей с временной задержкой развития во все временные периоды превышают показатели контрольной группы [143].

Соответствующие изменения, характерные для подобного «токсического» стресса, выявлены также на животных моделях: нарушения материнского ухода в значительной степени соотносились со сглаженностью суточного ритма кортизола [299]. Ряд исследований, проведенных на грызунах путем разлучения потомства с матерью, показали долгосрочные влияния на функционирование оси ГГН [235]. Так, крысы, пережившие материнскую депривацию, показали более низкие уровни кортикостерона в ответ на введение физиологического раствора (стрессор), чем группа без такого опыта [310].

Как уже было сказано, в депривационно-институализационных условиях дети испытывают мощный, продолжительный стресс, названный рядом авторов

«токсическим» из-за разрушающего воздействия на регуляторные системы и развитие ребенка при отсутствии адаптивных компонентов. Являясь изначально реакцией систем, обеспечивающих аллостаз, данный вид стресса из-за неразрешенности приобретает патологические черты, приводя к неверной «калибровке» ГГН оси, впоследствии приводя к нарушению на всех уровнях: гормональном, нейромедиаторном, иммунном, нейрональном и пр. [208; 311; 312].

Стресс оказывает нейротоксический и повреждающий эффекты, влияя на уровень нейротрофической поддержки, способен нарушать функционирование таких областей мозга, как гиппокамп, миндалина и префронтальная кора и вызывать опосредованные ими когнитивные и аффективные нарушения [313]. Снижение уровней BDNF и TrkB (тропомиезинового тирозинкиназного рецептора), вызванные стрессом, могут привести к дисрегуляции нейронного развития и нейронной пластичности и быть причиной таких аффективных расстройств, как депрессия. Исследования показали, что более низкие уровни BDNF в мозге тесно связаны с тревожным поведением [314].

Исходя из биологической рациональности формирования нейронных связей для последующей жизни, крайне важными представляются данные о том, что у грызунов острый стресс усиливает синаптическую передачу в гиппокампе и когнитивные функции [315], тогда как хронический стресс ухудшает синаптическую передачу и вызывает депрессивное поведение. Кратковременное стресс-индуцированное высвобождение глюкокортикоидов в низких дозах поддерживает ветвление нейронов, их выживаемость, и положительно влияет на производительность в задачах пространственного обучения и памяти, вызывая полезные изменения в сети лимбической системы. Низкие дозы кортикостероидов могут регулировать синтез АТФ митохондриями, формируя таким образом благоприятную реакцию нейронов на стресс. Высокие уровни гормонов коры надпочечников или хронический стресс, напротив, деполяризуют митохондрии и предрасполагают к активации апоптотических механизмов [316].

Воздействие стрессора вызывает множество событий ремоделирования в мозге и эти события, по крайней мере частично, связаны с действием BDNF [317].

Снижение уровня экспрессии этого нейротрофина влияет на развитие нейронов и синаптическую пластичность. Стресс оказывает значительное влияние на экспрессию BDNF, снижая уровни матричной РНК (мРНК) и самого белка в гиппокампе и префронтальной коре [318]. Также стресс, связанный с контактом потомства со стрессированной матерью в раннем постнатальном онтогенезе, приводит к снижению экспрессии BDNF в мозге посредством метилирования промоторного участка экзона IV [319].

Следует понимать, что не институционализация сама по себе ведет к задержке развития, напротив, в настоящее время для детей в учреждениях создаются максимально благоприятные условия [86; 114; 320]: персонал проводит развивающие занятия, с детьми работают квалифицированные воспитатели, педагоги, дефектологи, логопеды – то есть развивающая среда создается, а с развитием технологий она становится еще более насыщенной: современные дома ребенка хорошо оборудованы, оснащены развивающей аппаратурой (бизи-бордами, аудио- и видеотехникой и пр.), применяются современные методы психологической поддержки. Следовательно, нарушает развитие не сама институционализация, а сопутствующий ей стресс, вызванный различного вида депривациями (материнской, эмоциональной, социальной и др.). То есть можно составить своеобразную патогенетическую цепочку: «лишение родительской заботы (материнская депривация) → помещение ребенка в закрытый коллектив (социальная депривация) и ограничение разнообразия получаемой извне информации (эмоциональная депривация) → длительный «токсический» стресс (дистресс) → задержка развития». Данная концепция подтверждается как изменениями в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе, документированными у детей, имеющих опыт институционализации [284], так и исследованиями, проведенными на моделях материнской депривации у животных [310]. Значит, в качестве ведущих патогенетических звеньев отставания в развитии следует рассматривать изменения в лимбико-гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе.

У ряда воспитанников домов ребенка были выявлены нарушения тиреоидной функции [191; 321]. Так, по данным Е. А. Воробьевой и соавт. [322], уровни ТТГ,



T3 и T4 в этой группе детей были ниже, чем у детей из семей. Были выявлены значимые корреляции: отрицательные между уровнем ТТГ и показателями активной речи, положительная – между уровнем тироксина и активной, а также понимаемой речью, что свидетельствует о влиянии гормонов гипофиз-тиреоидной системы на формирование НПР. Также установлена прямая корреляционная связь уровней T3 и T4 с показателями церулоплазмينا, отражающая функцию ограничения избыточной стрессовой реакции тиреоидными гормонами, в том числе – посредством регулирования антиоксидантной активности крови.

У 30,0 % детей-сирот регистрируются эмоциональные расстройства и расстройства поведения, дисбаланс парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы с недостаточностью последнего [323].

Например, дети, пережившие институционализацию, имели более высокий симпатический тонус, измеряемый периодом до изгнания, который служил посредником между ранней депривацией и поведенческими проблемами [324]. В активности парасимпатического отдела ВНС, определяемой по дыхательной синусовой аритмии, групповых различий не выявлено [325].

Согласно данным А. М. Куличенко и соавт. [282], у детей-сирот значимо ниже показатель стандартного отклонения величин нормальных кардиоинтервалов (SDNN), что было расценено авторами как свидетельство высокой степени участия в регуляции сердечного ритма надсегментарных центров автономной регуляции. Также были значимо ниже уровни низкочастотных и очень низкочастотных колебаний, ассоциируемые соответственно, с активацией симпатического звена ВНС и влиянием надсегментарных (в первую очередь гипоталамических) центров автономной регуляции, что расценено как энергодефицитное состояние [326]. Поскольку уменьшение амплитуды низкочастотных колебаний может быть обусловлено снижением эффективности гомеостатических механизмов стабилизации артериального давления [327], авторы связывают наблюдаемое у детей-сирот преобладание надсегментарных центров автономной регуляции сердечного ритма с дизонтогенезом.

По данным Е. Н. Антышевой и соавт. [328], у детей, переданных на воспитание в замещающие семьи, отмечается преобладание активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы в покое, не характерное для детей раннего возраста, а также повышение общей мощности спектра и удельного веса волн очень низких частот, что расценено как дискоординированные изменения вегетативной регуляции с преобладанием гуморально-метаболических влияний в регуляции сердечного ритма.

В свою очередь, Д. В. Райский и соавт. [329] отметили, что при проведении нагрузочной пробы (тест аэробной производительности в форме специально разработанного игрового занятия с беговой дистанцией 90 м) у детей, воспитывающихся в доме ребенка, чаще наблюдается гиперсимпатикотонический тип реакции на нагрузку, что характеризует их тип регуляции основного обмена как катаболический, обусловленный реакцией напряженной адаптации к условиям жизнеустройства. Дети, воспитывающиеся в семьях, преодолевали дистанцию за меньшее время, чем их сверстники из домов ребенка, причем как в абсолютных единицах, так и в пересчете с учетом роста (единица роста/с), проведенной для нивелирования возможной системной ошибки, связанной с более низким ростом, следовательно, и длиной шага, у воспитанников дома ребенка. Выявленный асинхронизм динамики пульсового артериального давления и сердечного ритма в ответ на нагрузку, более выраженный у детей из дома ребенка, также отражает дефицит компенсаторных возможностей сердечно-сосудистой системы у институализированных детей, что подтверждает необходимость отнесения этих детей в группу риска по развитию дезадаптивных расстройств в ответ на изменения среды обитания [329]. Вышеуказанные изменения, впрочем, могут быть результатом не только дизонтогенетических изменений или стресс-ассоциированных нарушений, но и отражать неблагоприятные воздействия свойственной воспитанникам учреждений закрытого типа гиподинамии. Согласно данным Е. В. Кулаковой и Е. С. Богомоловой [330], дефицит общей площади в сочетании с неполным набором оборудования физкультурной площадки существенно снижает возможности двигательной активности воспитанников

домов ребенка. S. Chaibal и соавт. [159] также считают, что у детей в домах ребенка меньше возможностей свободно играть на открытом воздухе или на детской площадке, что отражает детренированность институализированных детей и подтверждается отсутствием динамики периферического сосудистого сопротивления во время физической нагрузки [331]. В то же время, физическая активность является мощным антистрессорным фактором [294], применение которого у детей, живущих в условиях учреждений закрытого типа, ограничено.

Еще одним проявлением дисбаланса регуляторных систем у воспитанников домов ребенка можно считать высокую частоту нарушений сна, отмечавшихся у 70 % институализированных детей: длительное засыпание, неглубокий, беспокойный сон встречались достоверно чаще, чем в семье (16 %) [154]. М. К. Abou-Khadra [332] также выявила проблемы со сном у большинства институализированных детей. По данным И. Л. Высочинной [333], нарушения сна и засыпания отмечались у 46,5 % детей. В то же время, дети, продолжительность сна которых составила менее 7,7 часа, набирали более высокие баллы в психологических тестах на импульсивность и гиперактивность, а также имели более высокий общий балл проявлений СДВГ. Короткая продолжительность сна оказалась статистически значимым фактором, влияющим на гиперактивность и импульсивность [21]. Неполноценный, недостаточный сон оказывает негативное влияние на развитие мозга, особенно на ранних этапах его развития [27].

В эксперименте на крысах показано, что материнская депривация вызывала снижение уровней мелатонина в крови. Также была выявлена значимая отрицательная корреляционная связь между уровнем мелатонина в крови и показателями пространственной памяти как у самцов, так и у самок крыс-подростков [334], что подтверждает данные о благотворном влиянии экзогенного мелатонина на функции мозга и неврологическое развитие. Низкая выработка мелатонина в младенчестве связана с нарушением психомоторного развития [335], в то же время экзогенный мелатонин снижает экспрессию глюкокортикоидных рецепторов и увеличивает пролиферацию клеток в зубчатой извилине депривированных крыс [336].

Столь выраженные изменения вегетативной регуляции обусловлены тесными связями между лимбическими структурами, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью и центральным контуром регуляции вегетативной нервной системы, которые опосредуют негативное влияние депривации и институционализации на развитие детей. В литературе неоднократно подчеркивались изменения эмоционального фона, характерные для институционализированных детей [337]. Тревожность, депрессию, агрессию, страх можно назвать присущими депривированным детям [77]: 46,6 % воспитанников демонстрировали сильно выраженные проявления агрессии [338].

У детей, находящихся в домах ребенка, с самого рождения наблюдается задержка формирования улыбки, комплекса оживления и других эмоциональных форм, что впоследствии приводит к эмоциональной недостаточности, обозначенной исследователями как «эмоциональная дефицитарность». Так, например, результаты исследования показали, что дети из семей совершают в три раза больше действий, проявляют в 1,8 раза больше положительных эмоций, в 1,6 раза больше смотрят на мать, по сравнению с теми же проявлениями детей из дома ребенка, адресованными воспитателю [339].

Изучение структуры показателей эмоционального статуса у детей, воспитывающихся в детских домах, проведенное О. М. Филькиной и соавт. [154], выявило, что первое место у них занимали нарушения дисциплины, второе – нарушения сна, третье – реакции страха и нарушения познавательной деятельности. Снижение настроения, выявляемое у 59,0 % воспитанников, проявлялось в виде депрессии (от легкой до выраженной), тогда как у детей из семей снижение настроения выявлялось в 1,4 раза реже (42,0 %) и характеризовалось эпизодическими обидами и неудачами в игре. Сниженные социальные контакты выявлялись у воспитанников интернатных учреждений в 1,6 раза чаще.

Таким образом, соматические проявления госпитализма разнообразны, патогенетически связаны с эмоциональной сферой и представлены вегетативными нарушениями, замедленными темпами роста, прорезывания зубов и др. [83]. Среди

особенностей функционирования регуляторных систем наиболее выраженные изменения затрагивают ГГН, тиреоидную и вегетативную нервную системы. При этом характерные, постоянные изменения уровней СТГ или ИФР-1 не выявлены, что позволяет говорить о иных причинах задержки роста. Механизмы задержки НПР в литературе освещены крайне мало, существуют лишь единичные данные о нарушении нейротрофической поддержки, что позволяет рассматривать данное направление как перспективное для изучения патогенетических аспектов госпитального синдрома, связанного с институционализацией.

### **1.6. Основные направления профилактики и коррекции нарушений у детей с проявлениями госпитального синдрома**

Многочисленные исследования свидетельствуют, что резкое улучшение окружающей обстановки, связанное с усыновлением, приводит к значительному улучшению здоровья, показателям роста и общего развития детей после деинституционализации [287]. Наблюдаются так называемые догоняющие (англ. «catch-up») рост и развитие [70; 340; 341]. Например, восстановление физического роста после деинституционализации достигает 1 стандартного отклонения ( $g$  Хеджеса составило 1,05; 95 % ДИ 0,67–1,43). Значительное восстановление было также обнаружено в отношении окружности головы ( $g = 0,97$ ; 95 % ДИ 0,45–1,49), которая, как известно коррелирует с размерами головного мозга [143], и когнитивного развития ( $g = 0,57$ ; 95 % ДИ 0,23–0,91) [13].

Впрочем, есть данные, что ускоренное развитие после деинституционализации может представлять собой восстановление в ближайшей перспективе за счет задержки развития на более позднем этапе развития [13; 342; 343]. И если ранее проведенные поперечные исследования, как правило, сообщали о полном достижении роста и веса в течение 2–3 лет после усыновления [341; 344], то более поздние результаты свидетельствуют об относительном замедлении роста между 11 и 15 годами [46]. Авторы связывают замедление после догоняющего роста с более ранним половым созреванием (обнаруженное также в других

исследованиях жестокого обращения и пренебрежения), что может быть причиной как более раннего начала ростового скачка, так и сокращения его продолжительности [345; 346].

Учитывая столь высокую распространенность неврологической и психиатрической патологии, выраженность отставания в развитии детей, весьма актуальным представляется выяснение обратимости рассматриваемых изменений. В ряде исследований выделены периоды, во время которых воздействие институционализации оказывает наибольшее влияние. Так, согласно данным А. V. Rus и соавт. [347], у детей, обследованных в возрасте до 2 лет, отмечено больше задержек, чем у детей, обследованных после 2 лет; аналогичный результат был получен для 4-летнего возраста.

В то же время, S. L. Wilson и соавт. [348] было показано, что после шести месяцев проживания в семейных условиях моторные навыки усыновленных детей значительно улучшаются, в то же время когнитивные способности не имели единой траектории догоняющего развития, демонстрируя большой разброс результатов [82; 348]. Следует думать, что разные направления развития имеют различную «глубину поражения» и резерв компенсаторных возможностей, что предполагает необходимость как можно более ранних вмешательств. Результаты, полученные С. А. Nelson и соавт. [153], подтверждают вышесказанное: улучшение когнитивных результатов, которое отмечалось в возрасте 42 и 54 месяцев, было наиболее заметно у детей, помещенных в приемные семьи в наиболее раннем возрасте.

Отмечено, что родительские чувствительность и отзывчивость способствуют нормализации реактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [349] и способны уменьшить частоту развития как общих проявлений психопатологии, так и экстернализирующих и интернализирующих расстройств в частности [350].

В этой связи интересной, с нашей точки зрения, представляется динамика изменений, связанных с воздействием институционализации и сопутствующей ей депривации. Исследования могут помочь определить наличие критических

периодов и связи между задержками раннего развития и долгосрочными нарушениями [191].

Результаты ВЕИР позволили оценить «критическую» продолжительность институционализации: некоторые последствия (стереотипичное поведение, нарушения привязанности, речи, изменения электроэнцефалограммы на частотах  $\alpha$  и  $\theta$ ) проявлялись гораздо менее ярко у детей, которые провели в учреждениях менее 24 месяцев, чем у детей, которые находились в учреждениях более этого срока [351]. Дети могли бы иметь больше возможностей для восстановления, если бы их забрали из учреждений в младенчестве [54]. Важно отметить также, что согласно данным исследований, проведенных М. Н. van IJzendoorn и соавт. [13], дети, которые провели в учреждениях от 12 до 24 месяцев, подверглись такому же сильному влиянию, как и дети, которые провели в них более 24 месяцев, а дети, которые провели не более 6 месяцев даже в условиях самой серьезной депривации в румынских детских домах, не подверглись значительному влиянию. Дети, получавшие достаточное питание в младенческом возрасте и опыт институционализации менее 6 месяцев, не показали значительного снижения роста окружности головы. Таким образом, исследования позволили выделить критический период институционализации, составивший 6 месяцев, после которого значительно возрастало количество выявляемых проблем.

Результаты исследования, проведенного Е. Espié и соавт. [352] устанавливают несколько иной срок «критичности» воздействия депривационных условий на ребенка: дети, оставшиеся в детском доме в возрасте 18 месяцев, имели худшие показатели здоровья, чем те, кто вернулся в свои семьи, был помещен в приемные семьи или усыновлен.

В свою очередь, Н. О. Давыдовой и соавт. [134] выявлено, что лучшие показатели здоровья были зарегистрированы в группе детей в возрасте  $2,35 \pm 0,14$  года, а худшие – в группе детей в возрасте  $3,48 \pm 0,40$  года. Таким образом, возраст 3,5 года авторы предлагают считать критическим периодом постнатального онтогенеза.

Следовательно, институционализация – мощный фактор, угнетающий развитие детей, а деинституционализация является значительным толчком к восстановлению нарушенных функций. Однако, обратимость произошедших изменений может быть неполной и зависеть от глубины возникших нарушений. Поэтому важно не только максимально быстрое устройство в семью, но и создание абилитационно-реабилитационных подходов, направленных на предупреждение изменений, связанных с воздействием депривационных условий, и восстановление нарушенных функций – то есть на сохранение абилитационного потенциала.

Наиболее приемлемым вариантом жизнеустройства для детей, лишенных родительской опеки, является деинституционализация – устройство в семью (усыновление или опека) или учреждение семейного типа. Такой подход избран практически всеми странами Европы и Северной Америки [86; 114; 320]. Изменилась даже терминология, используемая на государственном уровне: согласно рекомендациям Совета министров Европы «О правах детей, постоянно проживающих в специализированных учреждениях» (2005 г.), слово «сирота» (orphan) исчезло из официальных документов. Появились такие определения, как *children looked after by local authorities*, т.е. «дети, о которых заботятся местные власти» (или просто – *children looked after* – в Великобритании) или *children in care* («дети под заботой» – в США) [353].

Система призрения детей, лишенных родительской опеки, в Российской Федерации кардинально изменилась в 2014 году с принятием Указа № 481 от 24 мая 2014 г. «О деятельности организаций для детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, и об устройстве в них детей, оставшихся без попечения родителей» [354], который радикально изменил подход к формированию структуры интернатных учреждений и целям системы институционального ухода. В Указе подчеркнут временный характер размещения в учреждениях и установлены новые стандарты их функционирования, предполагающие целый ряд значительных изменений в существующей модели ухода, начиная с принципов организации образовательных групп и назначения воспитателей и заканчивая



организацией жилого пространства и технических средств в зданиях [95], а также ограничения перемещений по системе ухода [355].

В настоящий момент уже нет сомнений, какая тактика является лучшей для детей, лишенных родительской опеки [356]. Согласно утверждению S. McDonough [357], «нет более радикального вмешательства, чем усыновление». E. W. Ames [358] отметил увеличение коэффициента развития после усыновления на 2 балла в месяц.

Хотя большинство специалистов выступают за семейные альтернативы домам ребенка и подобным им учреждениям, большинству стран с низким уровнем ресурсов, вероятно, потребуется много лет, если не десятилетий, чтобы поместить всех детей, не имеющих постоянных родителей, в семьи [359]. При этом не все дети могут быть помещены в семью или усыновлены. В некоторых странах усыновление и приемная семья являются культурно неприемлемыми или экономически невозможными [360]; кроме того, некоторые дети избегаются потенциальными опекунами или приемными родителями из-за их особых потребностей или состояния здоровья (например, ВИЧ-инфицированные дети [361]). Преимущественно усыновляют детей в возрасте от одного года до трех лет [362], также законом запрещено разъединять детей из одной семьи [363], а усыновители редко решаются принять в семью двоих и более детей. Кроме того, согласно данным ряда авторов, статистика может быть несколько занижена: так, к несоответствиям приводит множественность источников (Федеральная служба государственной статистики России, например, суммирует данные Министерства здравоохранения, Министерства труда и социальной защиты и Министерства образования и науки), кроме того, некоторые важные процессы не отражены в статистике из-за сложности их измерения. Так, достаточно большую группу (до 30 % [93]) составляют дети, которые помещаются в учреждения без статуса сироты и не подлежат устройству в семью, так как их родители не лишены родительских прав (лица, находящиеся в заключении, или дети с тяжелыми нарушениями). Такие дети считаются помещенными временно, не включаются в соответствующую статистику, однако, могут оставаться в учреждениях без

каких-либо контактов со своими родственниками в течение длительного времени, образуя невидимый или латентный сектор так называемых социальных сирот [95; 364]. Поэтому, вероятно, часть детей длительно останется в учреждениях по уходу [36] и именно в интересах этих детей нужны исследования влияния на них институционализации и депривации с целью выявления механизмов развития госпитализма и создания абилитационно-реабилитационных мероприятий по его предупреждению. Следовательно, необходимо, наряду с развитием практики усыновления или передачи ребенка в приемную семью, разрабатывать подходы, улучшающие жизнь детей в условиях институционализации [359]. Последние можно разделить на два основных направления: психологическая работа с детьми и медицинские мероприятия, уменьшающие аллостатическую нагрузку и предотвращающие, таким образом, развитие дистресса.

Несмотря на то, что дети поступают в дома ребенка из неблагополучных семей, даже при таких обстоятельствах их отрыв от семьи считается чрезвычайно травмирующим фактором [33]. Согласно высказыванию А. Н. Ларина [365], жизнь в условиях детского дома можно отнести к сильнейшей стрессовой ситуации. В то же время, по данным Н. Б. Ивановой [366], дети, попавшие в систему государственной опеки, испытывают состояние, связанное с психологически неблагоприятной средой даже в тех случаях, когда физиологические потребности ребёнка удовлетворяются. Из-за задержки роста и развития у этих детей L. H. Albers и соавт. [142] предложили рассматривать детей из домов ребенка как детей с «особыми потребностями», требующих интенсивной реабилитации.

За последние 80 лет более, чем в 60 странах было проведено более 300 количественных исследований по вопросам развития детей, воспитывающихся в детских учреждениях [13; 367; 368]. Изучалось влияние на развитие детей различных изменений среды дома ребенка, таких как увеличение сенсорной стимуляции (визуальной, слуховой, тактильной), организационные изменения (снижение соотношения дети/взрослые в группе, повышение стабильности окружения, изменение распорядка дня). Однако, эти исследования имели ряд ограничений: чаще всего изучалось влияние тех или иных вмешательств на

определенное направление развития, в то же время другие показатели игнорировались, крайне редко изучались патогенетические аспекты возникающих изменений, кроме того, число участников редко было более тридцати. Проведенный мета-анализ результатов 14 исследований с общей выборкой, составившей 826 детей, выявил высокий эффект вмешательств в области когнитивного развития ( $d = 0,84$ ) [369].

По нашему мнению, наибольшего интереса заслуживают два подхода, разработанные при участии российских ученых: группой St. Petersburg-USA Orphanage Research Team [76; 79; 370; 371] и Ивановской педиатрической школой под руководством проф. О. М. Филькиной [84; 127; 140; 145; 323; 372–376].

Изменения, закрепленные в Указе № 481, основаны на работе международной группы авторов, исследования которых базировались на теории привязанностей [76]. Вмешательство, проведенное Р. В. McCall, С. J. Groark, Р. Ж. Мухамедрахимовым, Н. В. Никифоровой и соавт. [76], включало психологические и административные мероприятия (изменение графиков работы, функциональных обязанностей и процедур ухода за ребенком, направленных на стимулирование установления персоналом групп близких отношений с детьми, уменьшение объема групп до шести человек, формирование интегративных групп, объединяющих детей разного возраста и уровня развития, выделение среди сотрудников близких взрослых, работающих каждый день, уменьшение количества взрослых, взаимодействующих с ребенком, обучение персонала и т.д.), что позволило в значительной степени нормализовать поведение детей и восстановить их физическое и нервно-психическое развитие, обеспечив догоняющие темпы по основным линиям.

Наблюдение за состоянием здоровья детей, проведенное Е. Е. Шатской и соавт. в 2014–2018 гг. [377], показало, что внедрение вышеуказанных изменений по программе модернизации домов ребенка «Как дома» привело к значительным улучшениям и по другим направлениям: за пять лет в 1,3 раза уменьшились общая и инфекционная заболеваемость, более чем в 1,5 раза – частота использования

антибактериальных препаратов, в 1,7 раза – применение антибиотиков с парентеральным путем введения [114].

Сообщения о том, что психосоциальное вмешательство может нормализовать реакцию на стресс в уязвимых группах не единичны и свидетельствуют о том, что функция ГГН оси в детстве гораздо более пластична [36; 76; 208]. Утренние значения кортизола значительно увеличились через 6 месяцев после устройства ребенка в семью [287]. В рандомизированном контролируемом исследовании у приемных детей в возрасте 15–24 месяцев, участвовавших в программе вмешательства на основе формирования привязанности, уровень кортизола был сопоставим с таковым у детей, воспитывающихся в родных семьях, в то время как контрольная группа приемных детей имела значительно более высокие базовые уровни этого гормона [208].

Исследования на грызунах также свидетельствуют о том, что возможно устранение ранних неблагоприятных последствий для развития нервной системы посредством введения внешнего источника регуляции стресса [378–383].

Однако, не только психологические мероприятия могут снизить реактивность ГГН системы, но и ряд других, медикаментозных и немедикаментозных воздействий, таких как обогащенная среда, музыка, светотерапия [384–389].

Работы О. М. Филькиной и соавт. [145; 373] направлены в большей степени на предупреждение дезадаптивных изменений, выявление факторов риска и предупреждение отклонений здоровья. Так, Е. А. Воробьева [290] указывает на то, что в домах ребенка, детских домах существует специфическая для этих учреждений социальная микросреда: стандартное оборудование группы, однотипность игрушек и вещей, малая возможность уединиться от сверстников, постоянный дефицит индивидуального общения с взрослыми, недостаток впечатлений, что накладывает отпечаток на состояние здоровья и развития воспитанников этих учреждений, а недостаток эмоциональных и сенсорных раздражителей снижает адаптивные возможности организма, не вызывая реакций адаптивного напряжения, и действует как негативный стрессовый фактор. Данные

автора перекликаются с мнением А. М. Куличенко и соавт. [282], считающих, что условия эмоциональной депривации являются причиной задержки созревания ЦНС, поскольку в период формирования мозга исключительно важную роль играет поступление разнообразных значимых сигналов, обеспечиваемых физическим, биологическим и социальным окружением. Недостаток сенсорных стимулов, социальных контактов и устойчивых эмоциональных связей у детей в условиях институционализации может привести к нейрофизиологическим нарушениям, затрудняя созревание эмоциогенных структур мозга и, возможно, влияя на формирование темперамента.

В свою очередь, предоставление дополнительных возможностей для тактильной, визуальной и слуховой стимуляции в течение нескольких недель приводит к краткосрочным улучшениям общего поведенческого развития или, по крайней мере, предотвращает нарушения, которые обычно наблюдаются у детей из детских домов [76].

В структуре деятельности домов ребенка 50–70 % всего объема работы занимает медицинская реабилитация [390]. Следовательно, мероприятия медицинской реабилитации могут стать мощным инструментом в профилактике развития госпитализма и предотвращения его последствий. Учреждения по уходу за детьми обладают большим потенциалом в качестве плодотворной точки вмешательства, особенно в странах с ограниченными ресурсами [288; 391; 392].

Ведущее значение в системе коррекции адаптационных нарушений большинством исследователей на сегодняшний день придается комплексу немедикаментозных мероприятий: рациональной психотерапии, аутогенной тренировке, релаксационной гимнастике, лечебной физкультуре, гомеопатии, арома-, фитотерапии, рефлексотерапии, физиотерапии [393–396], которые также могут быть использованы в домах ребенка [333].

Отягощенный социально-биологический анамнез, характерный для воспитанников домов ребенка, высокая вероятность возникновения состояний, нарушающих полноценное развитие ребенка еще до попадания в учреждение закрытого типа, а также мощный стрессирующий фактор процесса

институализации, определяют необходимость направленности проводимых мероприятий как на развитие не сформированных навыков (абилитацию), так и на коррекцию возникших отклонений. К ним относят методы реабилитации, способствующие уменьшению депривационного давления, снижению уровня стресса и предупреждению его влияния на развитие детей, а также стимулирующие воздействия, увеличивающие синтез нейротрофинов и потенцирующие нейропластичность и нормальное развитие центральной нервной системы.

Учитывая сложность патогенеза госпитализма с многоуровневым вовлечением всех адаптационных систем, медико-социальная помощь детям-сиротам должна быть комплексной, обеспечивая не только контроль за развитием каждого ребенка и осуществление своевременных диагностических и лечебных мероприятий, но и профилактических, реабилитационных (в том числе психолого-педагогических [397]). Внедрение комплексного медико-диагностического и психологического процесса реабилитации в достаточной мере способствует формированию здоровья, позволяя эффективно использовать собственные пластические компенсаторные возможности и механизмы регенерации [160].

Так, О. М. Филькиной и соавт. [373] предложен подход, составной частью которого являются групповые и индивидуальные занятия с детьми, художественное творчество с использованием сказочной и социальной тематики, где персональное ролевое участие позволяет ребенку раскрыть свои творческие возможности и экстраполировать свой интеллектуальный потенциал на жизненные ситуации, то есть формировать персональный опыт. Для этого используются различные творческие занятия (музыкотерапия, сказкотерапия, изотерапия, лепка), способствующие эмоциональному развитию и формированию индивидуальности. Особое внимание уделяется мероприятиям по совершенствованию у детей навыков самообслуживания. Также предлагается активно применять различные сенсорные и эмоциональные воздействия: «сухие бассейны», сенсорные комнаты и т. п. Авторы также обратили внимание на необходимость междисциплинарного взаимодействия всего состава домов ребенка: врачей, логопедов, дефектологов, психологов, воспитателей и других специалистов.

Изучение факторов, влияющих на формирование здоровья, является основанием для разработки стратегии профилактики. Оздоровительные мероприятия, рекомендованные для детей, воспитывающихся в семье, не всегда оказываются эффективными для детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей [103].

Актуальность создания и внедрения абилитационно-реабилитационных мероприятий обусловлена не только большой группой институализированных детей, но и высокой социальной значимостью: показатели когнитивного развития являются предикторами дальнейшего интеллектуального развития и достижения академических успехов [398], адаптивные же навыки играют важную роль в дальнейшей социализации [157].

Таким образом, проблема институционализации, депривации и госпитализма в данный момент актуальна, требует комплексного многоуровневого изучения изменений, происходящих в регуляторных системах, а также создания эффективных медико-психологических мероприятий, направленных на снижение депривационного давления и профилактику нарушений физического, когнитивного, эмоционального и других видов развития у воспитанников домов ребенка. При этом возможно сочетание административных изменений, психологических вмешательств и медико-профилактических абилитационно-реабилитационных воздействий.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для реализации поставленной цели и задач было проведено трехэтапное многокомпонентное обследование институализированных детей. На первом этапе 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. Более ранние истории не учитывались, так как из-за напряженной социальной ситуации в регионе была высока вероятность системной ошибки, связанной с утерей первичных данных.

Оценивались данные анте-, интра- и постнатального анамнеза, а также распространенность классов и групп заболеваний. Данные анамнеза сравнивались с частотой встречаемости признака в популяции (представлена в %, если в литературе указывался диапазон возможных значений, для сравнения использовалось арифметическое среднее между верхней и нижней границами диапазона). При описании анамнеза указывалось количество детей, имеющих данный фактор риска из общего количества случаев, доля детей, имеющих данный признак и 95 % доверительный интервал (ДИ) для доли. Для сравнения доли в группе с известной долей в популяции использовалась величина z-статистики [399]. При выбранном уровне значимости  $p < 0,05$  критическое значение для  $z = 1,96$ .

Показатели распространенности заболеваний пересчитывались на 10000 детского населения и сравнивались с 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)» [400]. В случае малого количества случаев (3 и менее) – группа



заболеваний в анализе не учитывалась. Данный этап представлял собой поперечное ретроспективное когортное исследование.

Второй этап был построен по принципу поперечного когортного контролируемого исследования с целью выявления изменений в регуляторных системах, определения патогенетических аспектов развития госпитального синдрома и создания комплекса абилитационно-реабилитационных мероприятий, основанного на выявленных изменениях. На втором этапе проводилось комплексное сравнение различных показателей в двух группах детей: группу «ДР» составили 114 детей, воспитывавшихся в Республиканских специализированных домах ребенка г. Донецка и г. Макеевки в 2017–2022 гг. (далее – «Дети из домов ребенка (ДР)»), результаты этой группы сравнивались с показателями группы детей из семей («ДС», группа контроля) – 44 ребенка.

Распределение воспитанников домов ребенка и детей из семей по полу отражено на Рисунке 2.1.

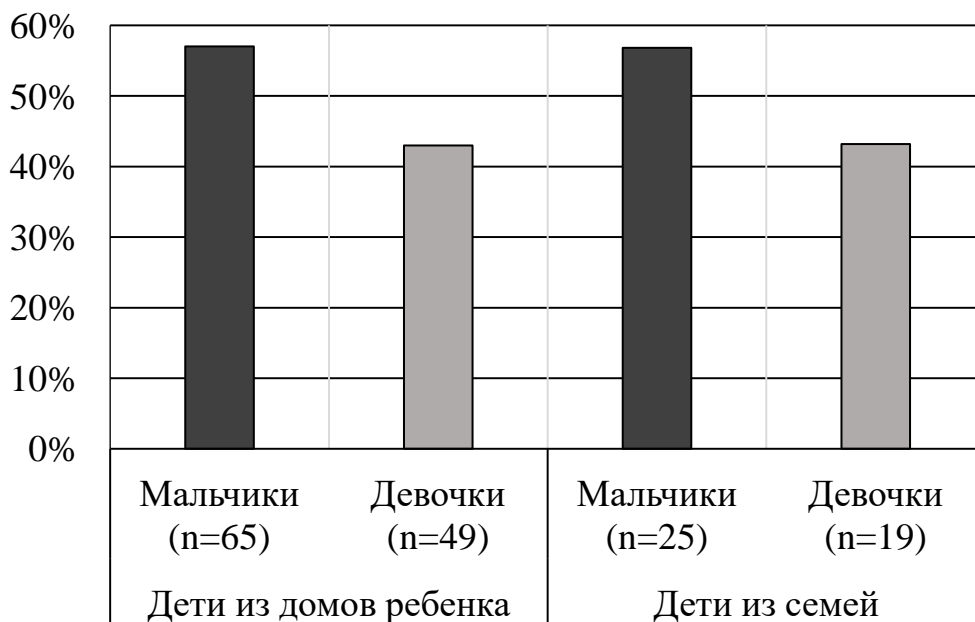


Рисунок 2.1 – Распределение по полу детей, обследованных на втором этапе (N = 158)

Возраст воспитанников домов ребенка составил  $4,16 \pm 0,67$  [Me = 4,17; 3,58–4,58] года, в группе детей из семей –  $4,25 \pm 0,64$  [Me = 4,24; 3,87–4,74] года (различия распределений по возрасту и полу не являются статистически значимыми,  $p > 0,05$ ).

Для углубленного изучения адаптационных механизмов нами была выбрана категория детей дошкольного возраста. Данный возраст был выбран по ряду причин: 1) исследования этой возрастной категории воспитанников домов ребенка наиболее редки, то есть группа является наименее изученной; 2) дошкольный возраст представляет собой критический период развития, включающий интенсивный ростовой скачок, активное формирование центральной нервной системы, активное когнитивное развитие, социализацию и психологические изменения, сопровождающиеся психологическими кризисами 3–5 лет; 3) более ранний возраст детей исключает использование ряда психологических тестов, а более старший – включает выраженное стимулирующее воздействие занятий в школах, в то же время дошкольный возраст предполагает развивающие занятия с педагогическим составом и возможность активного самостоятельного передвижения, что исключает недостаток внешних воздействий; 4) дети старше 3 лет могут выполнять инструкции (например, собрать слюну), перейти из горизонтального положения в вертикальное при ортопробе; 5) усыновители чаще всего интересуются воспитанниками до 3 лет, что ставит под угрозу дальнейшую судьбу более старших детей.

Основными критериями для включения детей в исследование были: 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 момент исследования ВСП и гормонального статуса и за две недели до него, лечение

пациента любыми препаратами, а также методами немедикаментозного лечения в течение месяца до обследования, отказ пациента или его законных представителей.

Исследование соответствовало правилам биоэтики и Хельсинской декларации 1975 г. с поправками 2005 г. План и дизайн исследования согласован и одобрен комиссией по биоэтике Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» (Протокол № 2 от 11.03.2021 г.). Все исследования у детей проводили после получения согласия их законных представителей: родителей или органов опеки.

Обследование включало ряд психологических методик, оценку физического и нервно-психического развития, качества жизни, а также инструментальное и лабораторное обследование.

Психологические особенности институализированных детей оценивались при помощи: опросников для определения уровней тревожности и агрессивности у детей «Признаки тревожности», «Определение уровня агрессивности ребенка», (авторы: Г. П. Лаврентьева и Т. М. Титаренко [401]), тест тревожности «Выбери нужное лицо» (Р. Тэмпл, М. Дорки, В. Амен), методику «Паровозик» (С. В. Велиева) – детского аналога цветового теста М. Люшера, а также опросник «Сильные стороны и трудности (ССТ)» Р. Гудмана (односторонняя версия для родителей или учителей) [402]. Последний включал 25 пунктов психологических свойств, выраженность которых оценивали родители или персонал дома ребенка. При расшифровке исследователь получал распределение по 5 шкалам: «Просоциальное поведение», «Гиперактивность/Невнимательность», «Эмоциональные симптомы», «Проблемы с поведением», «Проблемы взаимоотношений со сверстниками», а также итоговую шкалу «Общего числа проблем», результат по которой представлял собой сумму оценок по всем шкалам кроме просоциальной.

Тест «Выбери нужное лицо» [403] является проективной методикой, позволяющей оценить тревожность ребенка в типичных для него жизненных ситуациях (где соответствующие свойства личности проявляются в наибольшей

степени). Детям демонстрировали 14 рисунков размером  $8,5 \times 11$  см, на которых изображены ситуации, сюжет которых типичен для жизни дошкольников. Демонстрировались соответствующие полу ребенка изображения, то есть на рисунке изображены соответственно, мальчик или девочка, лицо персонажа при этом не нарисовано (только контур головы). Для каждого рисунка предлагался выбор из двух дополняющих его изображений головы, по размерам соответствующих контуру головы персонажа: улыбающееся и печальное. Испытуемые выбирали одно из двух изображений в соответствии с инструкцией. Вычислялся индекс тревожности (ИТ), который равен процентному отношению числа эмоционально негативных выборов к общему числу рисунков (т. е. 14). В зависимости от величины ИТ тревожность разделялась на: высокий уровень (ИТ более 50 %), средний уровень (ИТ от 20 до 50 %), низкий уровень (ИТ менее 20 %).

Связь ощущений цвета с эмоциональным аспектом личности изучали с помощью методики «Паровозик», представляющей собой детский аналог цветового теста М. Люшера [404]. Адаптация, произведенная С. В. Велиевой, позволяет использовать его у детей с 2,5 лет. Стимульный материал представлял собой белый паровозик и восемь одинаковых вагончиков, отличающихся только цветом (красный, желтый, зеленый, синий, фиолетовый, серый, коричневый, черный). Ребенок в произвольном порядке «прицеплял» вагончики к поезду по принципу «от самого красивого». Оценка происходила в зависимости от места цвета в построенном ряду: 1 балл присваивался, если ребенок поставил вагончик фиолетового цвета на вторую позицию, черный, серый, коричневый – на третью, красный, желтый, зеленый – на шестую; 2 балла присваивались, если ребенок поставил вагончик фиолетового цвета на первую позицию, черный, серый, коричневый – на вторую, красный, желтый, зеленый – на седьмую, синий – на восьмую; 3 балла присваивались, если черный, серый или коричневый вагончик поставлен на первую позицию, синий – на седьмую, красный, желтый, зеленый – на восьмую. Психическое состояние оценивалось как позитивное, если сумма баллов составляла 3 и менее, при сумме баллов от 4 до 6 – как негативное

психическое состояние (НПС) низкой степени, от 7 до 9 – как НПС средней степени, более 9 баллов – НПС высокой степени.

Для оценки качества сна использована русскоязычная версия опросника Children's Sleep Habits Questionnaire (составленная и валидизированная И. А. Кельмансоном [405]). Данный опросник был выбран, так как является наиболее часто используемым и единственным, по нашим сведениям, имеющим русскоязычную валидизированную версию. Часть вопросов, таких как «Ребенок засыпает в постели родителей или брата/сестры» (№ 4) и «У ребенка отмечаются трудности со сном, если ему приходится спать вне дома (в гостях у родственников, на каникулах)» (№ 21) и «Был ли ребенок сонливым / Засыпал, когда ездил в автомобиле» (№ 33) не могут быть оценены у воспитанников дома ребенка в силу объективных причин, поэтому они были заменены на варианты, опубликованные автором перевода как часть опросника, не имеющие номера: «Ребенок засыпает после укачивания и ритмических движений / Ребенку нужны специальные предметы для того, чтобы он уснул (кукла, специальное одеяло и т.п.)» (вопрос № 4), «Ребенок жалуется на проблемы, связанные со сном» (№ 21), «Был ли ребенок сонливым / Засыпал, когда принимал пищу» (№ 33). Результаты сравнивались с нормативами, полученными И. А. Кельмансоном на большом количестве детей [405], для разных возрастных групп, а также с показателями контрольной группы.

Ввиду отсутствия валидизированных специальных модулей, оценивающих качество жизни (КЖ) у институализированных детей [406; 407], нами были использованы общие опросники разных авторов: родительские формы для родителей детей от 2 до 4 лет и от 5 до 7 лет общего модуля опросника Pediatric Quality of Life Inventory – PedsQL™ 4.0 Generic Core (автор – James W. Varni [408], получено официальное разрешение на использование от правообладателя, Mari Research Trust), а также валидизированный русский перевод родительской формы KiddyKINDL (для родителей детей от 3 до 6 лет, находится в открытом доступе [409]). Следует отметить, что оценка по ряду показателей не проводилась, так как они не могли быть оценены в силу объективных причин: в опроснике PedsQL не

проводилась оценка по шкале «Жизнь в детском саду/школе», для KiddyKINDL – по шкалам «Семья» и «Подготовительный класс/детский сад», «Прочие важные вопросы» (по последней шкале – ввиду разнородности входящих в нее компонентов). Выбор шкал основывался на нескольких параметрах: их доступности (прежде всего – наличие валидизированного русскоязычного варианта [410]), объему охватываемых вопросов и допустимости вопросов в условиях интернатного учреждения. Оценки по вышеуказанным шкалам переводили в 100-балльную шкалу [411].

Данные анкетирования были получены путем опроса персонала, работающего с группой, непосредственно ухаживавшего за детьми не менее одного месяца до заполнения анкеты. Поскольку персонал работает посменно, данные разных смен сопоставлялись. Анкеты заполнялись в свободное время, не более трех за один день, для исключения утомления отвечающего сотрудника, которое могло повлиять на результаты. Интервью проводилось в отдельной комнате индивидуально.

Антропометрию проводили по стандартам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Оценивали рост, массу тела, окружность головы (ОГ), окружность грудной клетки. Показатели получали путем непосредственного трехкратного измерения детей перед первым приемом пищи, после утреннего туалета, при оптимальном освещении традиционными методами [412; 413] с использованием инструментария, прошедшего метрологическую экспертизу.

Определение массы тела осуществляли на весах с точностью до 0,1 кг. Длину тела измеряли стандартным ростомером с точностью до 0,1 см. Измерение окружности головы и грудной клетки проводили стандартной сантиметровой лентой с точностью до 0,1 см.

Результаты вносили в индивидуальные карточки компьютерной программы, созданной ВОЗ («WHO ANTRO, версия 3.2.2» [414]), которая позволяет автоматически получить отклонение от среднего возрастного показателя в виде z-значений и оценку в перцентилях [415]. Оценивались соотношения: HAZ – «рост к возрасту», WAZ – «масса тела к возрасту», WHZ – «масса тела к росту», BAZ –

«индекс массы тела (ИМТ, BMI) к возрасту», HCZ – «окружность головы к возрасту». Полученные результаты сопоставляли с z-оценками (z-баллами) [416].

Согласно рекомендации ВОЗ, аномальными считаются антропометрические показатели, которые ниже  $-2$  SD или z-оценок (3-й процентиль) или превышают  $+2$  SD или z-оценки (97-й процентиль) относительно среднего или медианы. Эти границы определяют центральные 95 % эталонного распределения как диапазон нормы. Баллы по шкале z-оценки отражают отдаленность показателя от медианы и рассчитываются по-разному для величин, которые распределены по нормальному и отличному от нормального законам и считаются предпочтительным способом оценки антропометрических показателей [417]. Если распределение эталонных значений соответствует нормальному (колоколообразному, гауссову) распределению, процентиля и z-оценки соотносятся с помощью математического преобразования: z-баллы  $-3$ ,  $-2$  и  $-1$  составляют соответственно, 0,13-й, 2,28-й и 15,8-й процентиля. Аналогично, 1-й, 3-й и 10-й процентиля соответствуют  $-2,33$ ,  $-1,88$  и  $-1,29$  z-баллам. Таким образом, 3-й процентиль и z-балл  $-2$  очень близки друг к другу, в связи с чем данный показатель принят за границу нормы [412].

Всем детям проводилась оценка нервно-психического развития по двум методикам: Денверскому скрининговому тесту оценки развития ребенка (далее – Денверский тест) и «Формализованной карте исследования психоневрологических функций у детей первых 7 лет жизни» (И. А. Скворцов и Н. А. Ермоленко [418], далее – Формализованная карта). С помощью Денверского теста оценивали НПР по 4 шкалам: «Индивидуально-социальное развитие»; «Тонкая моторно-адаптивная деятельность», «Развитие речи» и «Грубые моторные навыки» [419]. Формализованная карта включала оценку по 11 категориям (крупная и мелкая моторики, зрительное и слуховое восприятие, импрессивная и экспрессивная речь, интеллект, конструирование, эмоции и коммуникация, самообслуживание, игра). Для объективизации результатов и перехода во вневозрастную шкалу оценивания, после определения количества выполняемых навыков, рассчитывался коэффициент развития (DQ): количество навыков, выполняемых ребенком\*100/ количество навыков, типичное для этого возраста [46].

Обследование психического развития детей в доме ребенка проводилось в специально оборудованной комнате врачом, прошедшим предварительное обучение. Во время обследования детей из семей их сопровождал один из родителей, воспитанников дома ребенка сопровождал сотрудник, работающий в данной группе.

Дети из семей проходили тестирование в условиях учебной комнаты кафедры пропедевтики педиатрии ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО на базе Республиканского специализированного дома ребенка г. Донецка, в которой дети уже были ранее на осмотре. Воспитанники домов ребенка были обследованы в помещениях домов ребенка, специально выделенных и подготовленных для проведения обследований. Дети каждой из групп были обследованы в одинаковых условиях. Перед проведением обследования как дети, так и сопровождавшие их взрослые, инструктировались, им объяснялась как методика самого исследования, так и роль взрослого, заключающаяся в эмоциональной поддержке и разъяснении методики исследования.

Для оценки особенностей вегетативной регуляции детям обеих групп проводилось исследование вариабельности сердечного ритма (ВСР), которое дает возможность оценить состояние регуляторных систем по изменчивости интервалов между сердечными сокращениями. Массив данных ВСР получен посредством записи плетизмограмм при помощи кардиомонитора ЮМ-300С. Для снятия сигнала использовался пальцевой датчик соответствующего размера. Исследование проводилось в соответствии с Методическими рекомендациями Комиссии по клинко-диагностическим приборам и аппаратам Комитета по новой медицинской технике МЗ РФ (протокол № 4 от 11 апреля 2000 г.) [420]. Запись проводилась в спокойной тихой комнате знакомым ребенку сотрудником не ранее, чем через 1,5–2 часа после еды и через 20–30 минут после демонстрации работы прибора. В комнате поддерживалась постоянная температура (20–22°С) и влажность. Для адаптации детям разрешали осмотреть и потрогать аппарат, затем ребенок спокойно лежал не менее 10–15 минут, после чего на указательный палец надевался датчик, осуществлялся 5–10 минутный отдых без снятия сигнала, после которого



проводилась запись плетизмограммы в течение приблизительно 5 минут (необходимое время определяется автоматически на основании полученного количества кардиоциклов) в двух положениях: лежа и в ортоположении. Во время записи персонал старался не разговаривать с детьми и между собой, исключались телефонные звонки и появление в кабинете других лиц. В период исследования детей просили по возможности дышать спокойно, без глубоких вдохов, не кашлять, не сглатывать слюну. В случае получения некачественных данных исследование повторялось через 1–2 дня.

Используемое программное обеспечение кардиомонитора позволяет оценивать ряд показателей временного анализа (статистических) и данных спектрального анализа ритмограммы. Мода ( $M_o$ ) – наиболее часто встречающееся значение интервалов R–R, выраженное в миллисекундах. Амплитуда моды ( $A M_o$ ) – количество значений, соответствующих диапазону моды (в %), вариационный размах ( $B P, \Delta X$ ) – разница между максимальным и минимальным R–R. На основании этих показателей рассчитывали следующие индексы: индекс вегетативного равновесия ( $I B P = A M_o / \Delta X$ ), указывающий на соотношение активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы; вегетативный показатель ритма ( $B P P = 1 / (M_o * \Delta X)$ ), отражающий выраженность, прежде всего, парасимпатического компонента; индекс напряжения или стресс-индекс ( $I H = A M_o / (2 \Delta X * M_o)$ ), отражающий степень централизации управления сердечным ритмом; показатель адекватности процессов регуляции ( $P A P P = A M_o / M_o$ ), позволяющий судить о соответствии симпатического влияния уровню функционирования синоатриального узла.

По показателям индекса напряжения оценивали исходный вегетативный тонус. Так, согласно данным В.Н. Буряка и соавт. [421], у детей значения ИН, находящиеся в пределах от 30 до 90 условных единиц (у.е.), характеризуют эйтонию, значения ниже 30 у. е. принято расценивать как ваготонию, значения выше 90 у. е. – как симпатикотонию.

Для диагностики синдрома вегетативной дистонии/дисфункции (СВД) использовали оценку показателей кардиоинтервалографии (КИГ), предложенную

Е. А. Калюжным и соавт. [422], которые сформировали центильные таблицы для основных показателей variability сердечного ритма, традиционно используемых в отечественной практике: моды, амплитуды моды, вариационного размаха и индекса напряжения (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Оценочная таблица показателей вариационной пульсометрии у дошкольников (по Е.А. Калюжному и соавт., 2011)

Признак	Центили								
	С3	С5	С10	С25	С50	С75	С90	С95	С97
Мо, с	0,53	0,54	0,56	0,60	0,64	0,70	0,74	0,76	0,80
АМо, %	9,00	12,0	14,0	18,0	25,0	33,0	44,0	47,0	49,0
ΔХ, с	0,16	0,18	0,20	0,24	0,30	0,39	0,44	0,48	0,52
ИН, у. е.	17,0	20,0	22,0	35,0	49,0	75,0	101	110	121

Для оценки вегетативной реактивности (ВР) использована методика Н. А. Белоконь и соавт. [423], описанная выше. Оценка результатов проводилась по критериям В. Н. Буряка и соавт. [421] (представлена в Таблице 2.2).

Таблица 2.2 – Оценка вегетативной реактивности по показателям  $ИН_2/ИН_1$  при клиноортостатической пробе

$ИН_1$ , у. е.	Вегетативная реактивность		
	нормальная	гиперсимпатикотоническая	асимпатикотоническая
Менее 30	1–3	> 3	< 1
30–60	1–2,5	> 2,5	< 1
61–90	0,9–1,8	> 1,8	< 0,9
91–160 и более	0,7–1,5	> 1,5	< 0,7

Примечание:

$ИН_1$  – индекс напряжения в положении лежа;

$ИН_2$  – индекс напряжения в положении сидя.

С помощью кардиомонитора получен ряд общепринятых показателей: RRNN (средняя продолжительность R–R в мс), SDNN (среднее квадратичное отклонение R–R), RMSSD (квадратный корень средней суммы квадратов разностей величин

соседних интервалов), pNN50 (процент пар последовательных интервалов, отличающихся более, чем на 50 мс). На основании этих величин также рассчитывается коэффициент вариации ( $CV = SDNN * 100\% / RRNN$ ).

Спектральные характеристики ВСР включали волны высокой (HF), низкой (LF) и очень низкой (VLF) частот. Кроме того, оценивали общую мощность (TP) спектра и нормализованные величины показателей LFn и HFn, отражающие относительный вклад каждого компонента в общую мощность (за вычетом VLF).

С помощью полученных показателей производили расчет различных индексов [424]: индекс централизации (ИЦ =  $(HF+LF)/VLF$ ), позволяющий оценить, насколько выражен вклад в регуляцию сердечного ритма центрального контура регуляции; два варианта индекса активации подкорковых нервных центров: ИАП =  $VLF/HF$  [425] и ИАПЦ (Index of Subcortical Center Activity, ISCA) =  $LF/VLF$ , которые характеризуют активность стволовых подкорковых нервных центров по отношению к влияниям более высоких уровней управления [426]. При этом, чем больше ИАП, тем выше влияние центрального контура регуляции, а ISCA обратно пропорционален уровню централизации. Также нами проведена оценка типа регуляции сердечного ритма по Н. А. Шлык [326] и процентного соотношения различных компонентов спектра (VLF %, LF %, HF %).

Кроме того, рассчитывали вегетативный показатель (ВП), предложенный А. С. Бань и Г. М. Загородным [427] для оценки уровня напряженности адаптационных систем, соотносящий общий уровень влияния парасимпатического (pNN50) и симпатического (АМо) отделов ВНС с общим функциональным состоянием:  $ВП = pNN50/10 + (100 - АМо)/10$ .

Лабораторное обследование проведено на базе лаборатории ООО «Укрмедсервис» (г. Донецк, ДНР). Проводилась оценка уровней кортизола слюны (утром натощак через 30–40 минут после пробуждения, далее – порция № 1; через 30 минут после венопункции, выполнявшей роль стрессового фактора, что позволило оценить реактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, далее – порция №2 или стимулированный кортизол; перед отходом ко сну, около 21:00 – вечерняя порция), мелатонина слюны (утром натощак через 30–

40 минут после пробуждения – утренняя порция, а также перед сном – вечерняя порция, которая собиралась, когда ребенок ложился в кровать, в комнате все искусственные источники освещения выключались). Вечерние образцы слюны хранились при температуре 4 °С в течение не более 12 часов. Для сбора слюны был использован метод пассивного слюноотделения, поскольку ватные палочки могут повлиять на результаты анализа слюны на мелатонин [428]. Образцы слюны немедленно замораживали и хранили при температуре ниже -20 °С до проведения исследования уровней мелатонина и кортизола.

Забор крови производился из локтевой вены натошак по стандартной методике. Образцы доставляли в лабораторию в течение 30 минут, где сыворотку отделяли центрифугированием при 3000 оборотах в минуту в течение 15 минут, а затем аликвотировали в пластиковые пробирки однократного применения и хранили при температуре -80 °С до момента исследования. Материал использовали однократно, не подвергая вторичному замораживанию.

Клинический анализ крови выполняли с использованием автоматического гематологического анализатора «Swelab Alfa» и прилагающихся к нему реагентов компании «Boule Medical AB» (Швеция). Для определения биохимических параметров сыворотки крови использовали автоматический биохимический анализатор «ChemWell-2910» (Awareness Technology Inc., США) и наборы реагентов «Global Scientific» (США), «Randox» (Великобритания), АО «Вектор-Бест» (Российская Федерация). Исследовали показатели глюкозы, креатинина, общего белка, альбумина, кальция (Ca), магния (Mg), С-реактивного белка (СРБ).

С помощью анализатора иммуноферментного «LabLine-022» («LABLINE Diagnostics», Австрия) и иммуноферментных наборов реагентов производства «Алкор-Био» (Российская Федерация) в сыворотке крови исследовали уровни трийодтиронина общего (Т3), тироксина общего (Т4), тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), пролактина, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-с). Для определения концентраций соматотропного гормона (СТГ) применяли иммуноферментные тест-системы производства «Хема» (Россия). Для определения концентраций инсулина, нейронспецифической енолазы (NSE) и фактора некроза

опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) использовали наборы реагентов АО «Вектор-Бест» (Российская Федерация). Исследование уровней адренкортикотропного гормона гипофиза (АКТГ) проводили с помощью реактивов компании «Biomerica Inc.» (США), серотонина, адреналина, норадреналина, дофамина – компании «IBL» (Германия), инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) – компании «Mediagnost» (Германия), нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) – компании «Millipore» (США). Уровни кортизола и мелатонина в слюне определяли с помощью реактивов компаний «DVC» (Канада) и «IBL» (Германия), соответственно.

Для исключения ошибки, связанной с нарушением режима и диеты, детям накануне исследования рекомендовали легкий ужин с ограничением жирной пищи. В течение суток перед исследованием исключались кофе, крепкий чай, какао, сок, энергетики, бананы, авокадо, ананасы, финики, инжир, сыры, продукты, содержащие ванилин. Исследование проводилось натощак, исключалось применение жевательной резинки, зубной нити, чистка зубов. За десять минут до сбора слюны рот ополаскивался водой. Физическое и эмоциональное перенапряжение исключались за 24 часа до исследования. Препараты с симпатомиметической активностью в обеих группах не использовались, любые лекарства отменялись не позднее, чем за 48 часов до исследования. Исключалось проведение физиотерапевтических процедур, инструментального обследования, рентгенологического и ультразвукового исследований, массажа и других медицинских процедур в течение 24 часов до исследования.

На третьем этапе, на основании полученных данных, был обоснован и сформирован комплекс дифференцированных (в зависимости от выявленных особенностей психологического статуса и вегетативной регуляции) абилитационно-реабилитационных мероприятий, для анализа эффективности которого группа воспитанников домов ребенка была разделена на две подгруппы: основную (62 ребенка, получавших комплекс абилитационно-реабилитационных мероприятий) 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) и отличались только проводимым комплексом абилитационно-реабилитационных мероприятий. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и времени, проведенному в условиях институализации (см. Таблицу 2.3), 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.

Таблица 2.3 – Возраст поступления, включения в исследование и продолжительность институализации обследованных на третьем этапе детей

Критерий	Основная	Сравнения	Контроль
Возраст включения, лет	4,18 ± 0,67 [Me = 4,24; 3,57–4,63]	4,15 ± 0,67 [Me = 4,15; 3,77–4,45]	4,25 ± 0,64 [Me = 4,24; 3,87–4,74]
	Тест Крускала-Уоллиса: $H = 1,30$ ; $p = 0,52$		
Возраст поступления, лет	2,27 ± 1,28 [Me = 2,38; 1,35–3,22]	2,43 ± 1,06 [Me = 2,43; 1,77–3,13]	Не подвергались институализации
	U-тест Манна-Уитни: $Z = -0,75$ ; $p = 0,45$		
Продолж. институц.*, лет	1,88 ± 1,22 [Me = 1,7; 0,86–2,83]	1,71 ± 1,02 [Me = 1,53; 0,9–2,29]	Не подвергались институализации
	U-тест Манна-Уитни: $Z = 0,53$ ; $p = 0,60$		
Пол	35 мальчиков (56 %), 27 девочек (44 %)	30 мальчиков (58 %), 22 девочек (42 %)	25 мальчиков (57 %), 19 девочек (43 %)
	$\chi^2$ Пирсона = 0,018; $p = 0,99$		

Примечание: \* – продолжительность институализации

Комплекс дифференцированных абилитационно-реабилитационных мероприятий включал: изменение режима дня ребенка и условий контакта со взрослыми и группой (индивидуальная игра в течение 30–60 минут, игра в малых группах по 2-3 человека в отдельной игровой комнате под присмотром взрослого,

увеличение времени, проводимого на улице, пальчиковая гимнастика, оптимизация сна, обогащенная сенсорная среда (комплекс сенсорных раздражителей по О. М. Филькиной и соавт. [373], с изменениями, стимулирование игровой и изобразительной деятельности, музыкотерапия и ароматерапия), общетонизирующие или релаксирующие методы ЛФК и физиотерапии (в зависимости от исходных особенностей вегетативной регуляции по данным кардиоинтервалографии), фототерапия лампами дневного света, использование нейротрофических и нейрометаболических препаратов (L-карнитин, препараты гопантеновой кислоты, глицин, при выявлении дефицита магния – магне-В6).

Дети осмотрены офтальмологом и исключена офтальмологическая патология. В качестве источника света использовали лампы Lumie Brightspark с двумя лампочками PLL/24W/860, дающими световой поток холодного белого цвета, обогащенного синим (6400 К), освещенностью 10000 люкс на расстоянии 20 см. Расположение источников света позволяло создавать искусственное освещение с высоким уровнем освещенности (около 2500 люкс на уровне игровых мест). Лампы включали утром на 60 минут во время игры и приема пищи. Дети регулярно опрашивались для своевременного предупреждения возможных побочных эффектов. С детьми постоянно находились сотрудники дома ребенка, следившие за поддержанием расстояния и предупреждавшие длительный взгляд на лампу. Повторное офтальмологическое обследование, проведенное по окончании курса терапии, не выявило побочных эффектов и осложнений. Также, для предотвращения угнетения синтеза мелатонина, в вечернее время суток исключали просмотр телевизора и контакт с устройствами, экраны которых издают излучение, обогащенное волнами синей части спектра (телефоны, планшеты), а также все лампочки во всех приборах, включаемых во второй половине дня, заменены на лампочки с цветовой температурой теплого белого света.

Через 6 месяцев после начала комплекса дифференцированных абилитационно-реабилитационных мероприятий (либо в момент выбытия ребенка из дома ребенка) оценивали те же показатели, что и на втором этапе: уровни нервно-психического и физического развития, а также показатели

нейроэндокринной регуляции (гормоны, нейротрофические факторы, критерии качества сна, психоэмоциональный статус, особенности вегетативной регуляции) и качество жизни.

Статистическую обработку проводили при помощи пакета EZR версии 1.55 (графический пользовательский интерфейс для языка программирования R-statistics версии 4.1.2, распространяется по бесплатной лицензии GNU General Public License). Для первичной подготовки таблиц и промежуточных расчетов использовали табличный процессор Calc из пакета офисных приложений LibreOffice версии 7.3 (распространяется под общественной лицензией MPL 2.0). Основная часть математической обработки проводилась на персональном компьютере. Для статистического анализа результатов использованы также лицензионный программный пакет для статистического анализа MedStat (Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, 2004–2013).

При проведении статистического анализа результатов исследования на первом этапе проводили проверку распределения на нормальность с использованием критерия W Шапиро-Уилка при небольших объемах выборки или критерия  $\chi^2$  при достаточных объемах. Выявлено, что во всех случаях распределение отличалось от нормального закона. Поэтому для статистического анализа использованы непараметрические методы: при сравнении независимых выборок – Крускала-Уоллиса, с последующим попарным сравнением при помощи U-теста Манна-Уитни [429]; при связанных – критерий знаковых рангов Уилкоксона. Для оценки разности долей использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Значения считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . При множественных сравнениях (3 группы) порог уровня значимости повышался: отличия считались значимыми при  $p < 0,017$ . Для оценки статистической линейной связи между наблюдаемыми признаками использовали коэффициент корреляции Спирмена ( $\rho$ ). В случае отличия показателя корреляции от 0 связь считалась: сильной при  $|\rho| \geq 0,7$ , средней силы при  $0,3 \leq |\rho| < 0,7$  и слабой при  $|\rho| < 0,3$ .

Для сравнения доли в группе с известной долей в популяции использовалась величина z-статистики [17, с. 61]. При выбранном уровне значимости  $p < 0,05$



критическое значение для  $z = 1,96$ . Для номинальных переменных (шкалы наименований) взаимосвязь рассчитывали по таблицам сопряженности при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. В случае ограничений, не позволявших использовать критерий  $\chi^2$  Пирсона, использовался критерий  $\phi^*$  – угловое преобразование Фишера [430]. Все количественные данные представлены в виде: среднее арифметическое  $\pm$  стандартное отклонение [Me = медиана; нижний квартиль–верхний квартиль].

Для выявления степени влияния неблагоприятных факторов и изменений в регуляторных системах на развитие детей были использованы методы построения логистических моделей регрессии, а также построение нейросетевых моделей для оценки прогнозируемой эффективности предлагаемого метода. Нейросетевые модели рассчитывали с помощью пакетов *neuralnet* и *mxnet* (R-statistics). Качество построенных моделей логистической регрессии оценивали по их чувствительности и специфичности. Для оценки адекватности нейросетевых моделей использовали ROC-анализ (ROC – Receiver Operating Characteristic) с построением соответствующих кривых и расчётом показателя площади под кривыми (Area Under Curve – AUC). В качестве оптимальных порогов отсечения были выбраны значения ROC-кривой, обладающие максимальной суммой чувствительности и специфичности. Модель считали адекватной при статистически значимом отличии величины AUC от 0,5.

Для количественной оценки эффективности терапии рассчитывали число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ) в течение заданного периода времени для достижения благоприятного исхода у одного пациента.

### ГЛАВА 3

## ОСОБЕННОСТИ АНАМНЕЗА И СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ВОСПИТАННИКОВ ДОМОВ РЕБЕНКА

### 3.1. Состояние здоровья матерей, анте- и интранатальные факторы риска детей из домов ребенка

Институализация как фактор, травмирующий ребенка, крайне редко возникает изолированно. Только 5 % воспитанников домов ребенка являются биологическими сиротами. Как правило, это связано с гибелью родителей. В остальных случаях отказу от ребенка (или же изъятию его из семьи) предшествует ряд неблагоприятных причин, связанных с нежеланием или неспособностью родителей выполнять свои функции. В. Ю. Альбицкому, Т. А. Гасиловскому и соавт. удалось выделить особенности женщин, чьи дети в будущем поступали в дом ребенка, – составить их условный «портрет» [366]. В основном, это молодые (от 19 до 24 лет) матери-одиночки, не имевшие детей ранее. Как правило, безработные (из них только 10 % получали среднее специальное или высшее образование). Своё решение отказаться от ребенка они оправдывали тяжелыми жизненными обстоятельствами: материальными трудностями, отсутствием жилья, плохими отношениями с собственными родителями, отказом биологического отца будущего ребенка от его воспитания и/или содержания и пр. Для таких женщин будущий ребёнок – нежеланный, с чем связано соответствующее отношение к беременности: злоупотребление алкоголем, курением, наркотическими и химическими средствами, попытки прерывания беременности вне лечебных учреждений, во время беременности женщины намеренно не следили за своим здоровьем и здоровьем будущего ребёнка, не соблюдали режим сна, бодрствования и питания, зачастую не обращались в женскую консультацию. Часто женщины заранее определяли судьбу будущего ребёнка, предполагая оставить его в родильном доме, «отдать государству». Такое отношение, естественно,

сказывалось на ребенке, и, согласно концепции стрессированного потомства и (Developmental Origins of Health and Disease, DOHAD), повышало риски патологических состояний и адаптационных нарушений как в детстве, так и во взрослом возрасте. Вышесказанное предопределило необходимость изучения анамнеза институализированных детей.

Прежде всего, следует отметить, что в 11 % случаев (у 39 детей из 353) в истории болезни отсутствовали первичные данные, поэтому в дальнейшем показатели будут представлены для 314 случаев (кроме номера беременности и родов, которые были указаны в 322 и 338 случаях, а масса тела при рождении – в 291 истории развития). В 77 из 314 (24,52 %; 95 % ДИ: 19,76–29,28) случаев мать не состояла на учете в женской консультации, что значительно превышало показатель в популяции (18,1 % [431]).

Данные анамнеза были отягощены у всех 353 детей, причем у 135 (38,24 %; 95 % ДИ: 33,17–43,31) из них отмечались неблагоприятные факторы по всем трем анамнестическим этапам. Также о комплексности воздействия говорит наличие по данным антенатального анамнеза трёх и более неблагоприятных факторов у 143 из 314 (45,54 %; 95 % ДИ: 40,03–51,05) детей, в 22 из 314 (7,01 %; 95 % ДИ: 4,18–9,83) случаях – по данным интранатального анамнеза и у 162 из 314 (51,59 %; 95 % ДИ: 46,06–57,12) воспитанников – по данным постнатального анамнеза.

Анализ историй развития и документации, предоставленной учреждениями, наблюдавшими детей до поступления в дом ребенка, позволяет говорить о высокой частоте воздействия неблагоприятных факторов антенатально: факторы риска сопровождали 289 из 314 (92,04 %; 95 % ДИ: 89,04–95,03) беременностей. Поздняя постановка на учет наблюдалась еще у 21 из 314 (6,69 %; 95 % ДИ: 3,92–9,45) беременных, токсикоз отягощал 22 из 314 (7,01 %; 95 % ДИ: 4,18–9,83) беременностей, что, однако, не превышало литературных данных [432].

Вредные привычки отмечались у 148 из 314 (47,13 %; 95 % ДИ: 41,61–52,66) будущих матерей. Следует отметить, что мы руководствовались данными о наличии вредных привычек только когда на это было прямое указание в медицинской документации. При этом 116 из 314 (36,94 %; 95 % ДИ: 31,60–42,28)

будущих матерей злоупотребляли алкоголем ( $p < 0,05$  [431]), 11 (3,50 %; 95 % ДИ: 1,47–5,54) – наркотическими веществами, а 47 (14,97 %; 95 % ДИ: 11,02–18,91) – курили. Однако, по нашим наблюдениям, реальная частота курения и злоупотребления алкоголем значительно выше.

Также отмечалась достаточно высокая частота инфекционной патологии в антенатальном периоде: 116 из 314 (36,94 %; 95 % ДИ: 31,60–42,28) беременностей протекали на фоне урогенитальной или генерализованной инфекции, а внутриутробное инфицирование осложнило 43 (13,69 %; 95 % ДИ: 9,89–17,50) из 314 беременностей, что значимо чаще, чем в популяции (2,5 % [433]). Дополнительными факторами риска можно считать предшествующие аборт у 73 из 322 (22,67 %; 95 % ДИ: 18,10–27,24) женщин.

Среди интранатальных факторов риска обращает на себя внимание высокая частота родов на дому: в 22 из 314 (7,01 %; 95 % ДИ: 4,18–9,83) случаев, в то время как в общей популяции – 0,5 % [434].

Антенатальные факторы риска сказываются на дальнейшем состоянии детей. Так, раньше срока рождены 66 из 322 (20,50 %; 95 % ДИ: 16,09–24,91) детей, что значимо чаще, чем в популяции (10,6 % [431]). При этом задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР) отмечена у 40 из 314 (12,74 %; 95 % ДИ: 9,05–16,43) новорожденных, что значимо выше, чем по данным литературы для общей популяции детей (6,74 % [435]). Следует отметить, что доля детей с массой тела менее 2500 г составила 93 из 338 (27,51 %; 95 % ДИ: 22,75–32,28) случаев, значимо превысив частоту в популяции (6–12 % [436]).

Кроме этого о сложности адаптации к внеутробному существованию говорит высокий удельный вес детей, имевших оценку по шкале Апгар 7 баллов и ниже: 172 из 291 (59,11 %; 95 % ДИ: 53,46–64,76) новорожденных на первой минуте и 59 из 290 (20,34 %; 95 % ДИ: 15,71–24,98) – на пятой минуте ( $p < 0,05$ ) [437].

Все вышеуказанные факторы риска приводят к высокой частоте различной патологии, особенно перинатального поражения центральной нервной системы у детей, поступающих в дома ребенка. Так, 158 из 314 (50,32 %; 95 % ДИ: 44,79–55,85) детей имели вышеуказанный диагноз (в общей популяции – около 2–8 % [438]).

С другой стороны, интересным представляется сравнение показателей в динамике. Для этого нами был проведен анализ отличий данных анамнеза детей из дома ребенка, находившихся на воспитании в 2017–2022 годах ( $N = 314$ ), с данными, полученными в том же доме ребенка в 2008–2009 годах [439; 440] ( $N = 89$ ). Результаты представлены в Таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Данные антенатального анамнеза воспитанников Республиканского специализированного дома ребенка г. Донецка, находившихся на воспитании в 2008–2009 и 2017–2022 годах

Критерий	2008–2009	2017–2022	Уровень значимости
Женщина не обследована в ЖК	35/89 (39,33 %)	77/314 (24,52 %)	$\varphi^* = 2,605$ ; $p < 0,01$
Первая беременность	29/89 (32,58 %)	64/332 (19,28 %)	$\varphi^* = 2,311$ ; $p < 0,01$
Число аборт более 3	8/89 (8,99 %)	73/332 (21,99 %)	$\varphi^* = 2,206$ ; $p < 0,02$

Примечание: ЖК – женская консультация

Как следует из Таблицы 3.1, за более чем 10-летний период произошел ряд изменений. Значимо снизился удельный вес женщин, не обследованных в женской консультации (на 60,4 % – здесь и далее, до конца раздела, под снижением на  $n$  % имеется в виду % снижения доли ( $p$ ) относительно исходной величины, т.е.  $(p_2 - p_1)/p_2$ ), а также детей, рожденных от первой беременности (на 69,0 %). Вместе с тем, обращает на себя внимание возросшее количество аборт, предшествовавших данной беременности (на 59,1 %), что, вне сомнения, является отражением увеличения «нежеланности» детей, что может быть объяснено социально-экономической и политической ситуации в регионе.

Нормальное течение беременности отмечено только у 7,96 %, в то время как, в исследовании десятилетней давности данный показатель составил 11,24 % (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Данные антенатального анамнеза воспитанников Республиканского специализированного дома ребенка г. Донецка, находившихся на воспитании в 2008–2009 и 2017–2022 годах

Критерий	2008–2009	2017–2022	Уровень значимости
Нормальное течение беременности	10/89 (11,24 %)	25/314 (7,96 %)	$\varphi^* = 0,548; p > 0,05$
Хроническая внутриутробная гипоксия	12/89 (13,48 %)	21/314 (6,69 %)	$\varphi^* = 1,138; p > 0,05$
Гестозы беременных	6/89 (6,74 %)	36/314 (11,46 %)	$\varphi^* = 0,79; p > 0,05$
Угроза прерывания беременности	8/89 (8,99 %)	37/314 (11,78 %)	$\varphi^* = 0,468; p > 0,05$
Анемия беременных	13/89 (14,61 %)	87/314 (27,71 %)	$\varphi^* = 2,234; p < 0,02$

Вместе с тем, сегодня наметилась явная тенденция к улучшению качества гинекологической помощи будущим матерям. Об этом свидетельствует снижение в 2 раза частоты хронической внутриутробной гипоксии, а также увеличение на 23,7 % угрозы прерывания беременности и на 47,3 % – анемии беременных. Отличия по частоте выявления анемии беременных значимы.

Значимо снизился (на 30,78 %) удельный вес беременностей, протекающих на фоне инфекционной патологии, однако увеличилась частота инфекций мочевыводящих путей и гинекологических заболеваний – на 20,03 % (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Динамика состояния здоровья матерей воспитанников дома ребенка

Критерий	2008–2009	2017–2022	Уровень значимости
Соматическая патология	20/89 (22,47 %)	14/314 (4,46 %)	$\varphi^* = 3,032; p < 0,001$
Инфекционные заболевания	43/89 (48,31 %)	116/314 (36,94 %)	$\varphi^* = 2,096; p < 0,02$
ИМВП	17/89 (19,10 %)	75/314 (23,89 %)	$\varphi^* = 0,816; p > 0,05$

Примечание: ИМВП – инфекции мочевыводящих путей

Следует отметить также снижение частоты встречаемости соматической патологии (в 5 раз) у будущих матерей. К сожалению, это объясняется прежде всего их нежеланием проходить дополнительные обследования, а также возрастом (средний возраст составил  $27,94 \pm 6,27$  лет).

О низком уровне заботы беременных этой группы о будущих детях свидетельствует распространенность вредных привычек, увеличившаяся за время наблюдения 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 (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Распространенность вредных привычек среди матерей воспитанников дома ребенка

Критерий	2008–2009	2017–2022	Уровень значимости
Наличие вредных привычек	22/89 (24,72 %)	148/314 (47,13 %)	$\varphi^* = 4,014; p < 0,001$
- курение	10/89 (11,24 %)	47/314 (14,97 %)	$\varphi^* = 0,627; p > 0,05$
- алкоголизм	13/89 (14,61 %)	116/314 (36,94 %)	$\varphi^* = 3,861; p < 0,001$
- наркомания	5/89 (5,62 %)	11/314 (3,50 %)	$\varphi^* = 0,353; p > 0,05$

Как представлено в Таблице 3.4, наблюдается значимый рост злоупотребления алкоголем (с 14,61 % до 36,94 %, т.е. 2,53 раза), в то время как доля курящих матерей возросла в 1,33 раза (с 11,24 % до 14,97 %,  $p > 0,05$ ), частота наркомании снизилась с 5,62 % до 3,5 % ( $p > 0,05$ ).

Интранатальный анамнез характеризовался ростом частоты повторных родов (с 49,44 % до 79,62 %,  $\varphi^* = 6,726, p < 0,001$ ), что может быть закономерным отражением происходивших в регионе событий и снижения финансовой возможности ухаживать за вторым и более ребенком.

Положительным является факт увеличения на 44,2 % количества нормальных родов (с 34,83 % до 62,42 %,  $\varphi^* = 5,302, p < 0,001$ ) и на 46,3 % – случаев кесарева сечения (с 7,87 % до 14,65 %,  $\varphi^* = 1,137, p > 0,05$ ). Также снизилась частота преждевременных родов (с 35,96 % до 20,50 %,  $\varphi^* = 2,598, p < 0,01$ ). Отличий по частоте осложненного течения родов не выявлено.

Ранний постнатальный анамнез характеризует прежде всего готовность ребенка к внеутробному существованию и предполагает адекватность функционирования всех органов и систем. В связи с этим, отражением воздействия неблагоприятных факторов в предшествующие периоды развития является высокий удельный вес асфиксии (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Данные постнатального анамнеза воспитанников Республиканского специализированного дома ребенка г. Донецка, находившихся на воспитании в 2008–2009 и 2017–2022 годах

Критерий	2008–2009	2017–2022	Уровень значимости
Асфиксия средней степени тяжести	6/89 (6,74 %)	151/291 (51,89 %)	$\varphi^* = 7,894$ ; $p < 0,001$
Асфиксия тяжелая	1/89 (1,12 %)	10/291 (3,44 %)	$\varphi^* = 0,382$ ; $p > 0,05$
Морфофункциональная незрелость, ЗВУР	13/89 (14,61 %)	42/314 (13,38 %)	$\varphi^* = 0,207$ ; $p > 0,05$
Врожденные пороки развития	22/89 (24,72 %)	98/314 (31,21 %)	$\varphi^* = 1,126$ ; $p > 0,05$

За изучаемый промежуток времени в 7,7 раза увеличилась частота асфиксии средней тяжести и в 3,06 раза – тяжелой, что определяет низкий адаптационный потенциал воспитанников домов ребенка и свидетельствует о его отрицательной динамике за десятилетний период. Также на 20,8 % выросла частота пороков развития (с 24,72 % до 31,21 %,  $\varphi^* = 1,126$ ,  $p > 0,05$ ) и снизилась (на 9,2 %) частота морфофункциональной незрелости и ЗВУР (с 14,61 % до 13,38 %,  $\varphi^* = 0,207$ ,  $p > 0,05$ ).

Таким образом, за десятилетний период анамнез детей, поступающих в дома ребенка, отличается в худшую сторону распространенностью неблагоприятных факторов и отрицательной динамикой частоты их выявления в этой группе детей.



### **3.2. Заболевания и состояния, перенесенные наблюдаемыми детьми до поступления в дом ребенка**

Анализ острой заболеваемости, проведенный у 179 детей со временем институционализации более полугода, выявил, что инфекционный индекс (отношение количества острых инфекционных заболеваний ко времени наблюдения, выраженному в годах) в этой группе детей составляет  $6,40 \pm 3,06$  [Me = 5,79; 4,33–8,02] случая в год и имеет обратную зависимость с продолжительностью пребывания в условиях дома ребенка ( $\rho = -0,29$ ,  $p = 0,0001$ ).

Анализ хронической заболеваемости свидетельствует, что на 353 воспитанника дома ребенка за все время наблюдения пришлось 1623 диагноза, следовательно, распространенность хронической патологии в доме ребенка составляет 4597,7 случаев на 1000 детей, соответствуя данным литературы [53; 160].

Распространенность заболеваний по классам болезней (исключая острые респираторные и кишечные заболевания) составила: А и В (Некоторые инфекционные и паразитарные болезни) – 4 случая, D (Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм) – 152, E (Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ) – 271, F (Психические расстройства и расстройства поведения) – 118, причем в 23 случаях – тяжелая и глубокая умственная отсталость, G (Болезни нервной системы) – 360, H (Болезни глаза и его придаточного аппарата) – 103, хронические болезни уха и сосцевидного отростка обнаружены не были, I (Болезни системы кровообращения) – 64, J (Болезни органов дыхания) – 33, K (Болезни органов пищеварения) – 64, причем 42 из них были представлены пупочной грыжей, L (Болезни кожи и подкожной клетчатки) – 107, из них 71 – атопический и 11 – аллергический дерматиты, M (Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани) – 37, N (Болезни мочеполовой системы) – 23, P (Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде) – 4, Q (Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные

нарушения) – 232, причем 109 из них пришлось на т. н. малые аномалии развития сердца, R (Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках) – 3, S (Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин) отмечены только в одном случае, по классам C (Новообразования), O (Беременность, роды и послеродовой период), заболеваний классов T–Y обнаружено не было, а по классу Z (Факторы, влияющие на состояние здоровья населения и обращения в учреждения здравоохранения) отмечено 48 случаев, 15 из них – вираж пробы Манту, 12 – носительство HBsAg.

Сравнение с данными общей популяции детей Донецкой Народной Республики от 0 до 6 лет выявило ряд особенностей хронической патологии у воспитанников дома ребенка. Распространенность инфекционных заболеваний (за исключением острых) составила 1104,82 на 10000 детей, что на 42 % превышает заболеваемость детского населения в целом (779,13, здесь и далее указана заболеваемость на 10000 детского населения в возрасте до 6 лет). Распространенность доброкачественных новообразований кожи составила 1189,80, что в 61,95 раза превысило таковую среди детского населения в целом (19,21). Болезни крови, кроветворных органов отмечены в 112 случаях (3172,80 заболеваний, что в 5,65 раза превышает распространенность среди детского населения в целом – 561,95), причем, в основном, анемиями, распространенность которых составила 3116,15, в 5,71 раза превысив таковую среди детского населения в целом (545,91).

Также значительно выше был уровень распространенности болезней эндокринной системы и расстройств питания, которые заняли второе место (7677,05 заболеваний на 10000) по уровню распространенности, в 38,17 раза превысив таковую среди детского населения до 6 лет в целом (201,15 на 10000), преимущественно за счет низких массово-ростовых показателей.

Согласно литературным данным, поражение нервной системы и психики встречаются почти у всех у институализированных детей, распространенность данных классов заболеваний занимает ведущие места во всех возрастных группах

[108; 322; 323; 441]. Полученные нами результаты подтверждают эти цифры: выявлены 117 случаев психических заболеваний (3314,45 на 10000, что в 10,47 раза превышает распространенность среди детского населения Республики – 316,52) и 360 случаев болезней нервной системы (10198,30 на 10000, что в 19,08 раза превышает распространенность среди детского населения в целом – 534,53), среди которых наиболее часто встречаются эпилепсия (226,63 заболеваний на 10000, в 6,53 раза превышая распространенность в генеральной совокупности – 34,71) и детский церебральный паралич (283,29 против 16,71 соответственно, выше в 16,95 раза).

Болезни глаза, в определенной степени отражающие поражение нервной системы [135], выявлены в 109 случаях, что составило 3087,82 заболеваний в пересчете на 10000, в 5,14 раза превысив распространенность среди детского населения до 6 лет (600,69): в 23 случаях отмечен страбизм (651,56 против 60,16 – выше в 10,83 раза, соответственно), в 14 – миопия (396,60 заболеваний на 10000 – в 7,11 раза выше, чем в популяции соответственно, 55,75 на 10000).

Поскольку острые заболевания органов дыхания нами не учитывались, сравнение распространенности этого класса болезней не проводилось. Однако, некоторые хронические патологические состояния из этой группы патологий встречались в группе институализированных детей значительно чаще. Так, хронические заболевания миндалин зарегистрированы с распространенностью 651,56 на 10000, что в 3,37 раза превышает показатель в общей популяции до 6 лет (193,49), а бронхиальная астма – 113,31 против 40,57 соответственно, больше в 2,79 раза.

Распространенность дерматологической патологии была в 3,2 раза выше у институализированных детей (3031,16 и 947,09 на 10000 детей соответственно, у воспитанников дома ребенка и в общей популяции), причем атопический дерматит превышал распространенность среди детского населения в целом (2322,95 и 354,88, соответственно) в 6,55 раза.

Распространенность болезней мочеполовой системы составила 623,23 на 10000 в доме ребенка и 298,51 на 10000 детского населения до 6 лет в целом (выше в 2,09 раза).

Отдельные состояния в перинатальном периоде были представлены в основном внутриутробной гипоксией (оценка по шкале Апгар менее 7 баллов), распространенность которой составила 4674,22, в то время как среди детского населения Республики до 6 лет распространенность данного послеродового осложнения составила 10,52 на 10000 (в домах ребенка распространенность была выше в 444,46 раза).

Распространенность врожденных аномалий развития составила 6572,24 на 10000 у детей из дома ребенка и 469,64 – среди детского населения 0–6 лет в целом (выше в 13,99 раз). Наиболее часто встречающимися группами данного класса заболеваний были: аномалии системы кровообращения (2492,92 и 235,59 заболеваний на 10000 соответственно, среди воспитанников домов ребенка и детского населения в возрасте до 6 лет в целом, что в 10,58 раза выше), а также врожденные аномалии развития нервной системы (соответственно, 339,94 и 17,89 заболеваний на 10000, распространенность в доме ребенка выше в 19,01 раза).

Такая распространенность хронической патологии предопределяет количество детей, отнесенных к III–V группам здоровья (73,82 %). По сравнению с данными, представленными в Государственном докладе о реализации государственной политики в сфере охраны здоровья за 2020 год Министерством здравоохранения Российской Федерации [129], у воспитанников домов ребенка значимо чаще встречается третья группа здоровья (у 66,91 %), что свидетельствует о высокой частоте встречаемости хронических заболеваний.

В то же время значимо реже встречается II группа здоровья, а I группа не встречалась вовсе (Рисунок 3.1), что не удивительно, учитывая отягощенный социально-биологический анамнез у всех детей, находящихся в домах ребенка. Воспитанники Дома ребенка г. Донецка имели значимо больший удельный вес III группы здоровья как по сравнению с общей популяцией детей Российской Федерации, так и с воспитанниками интернатных учреждений РФ.

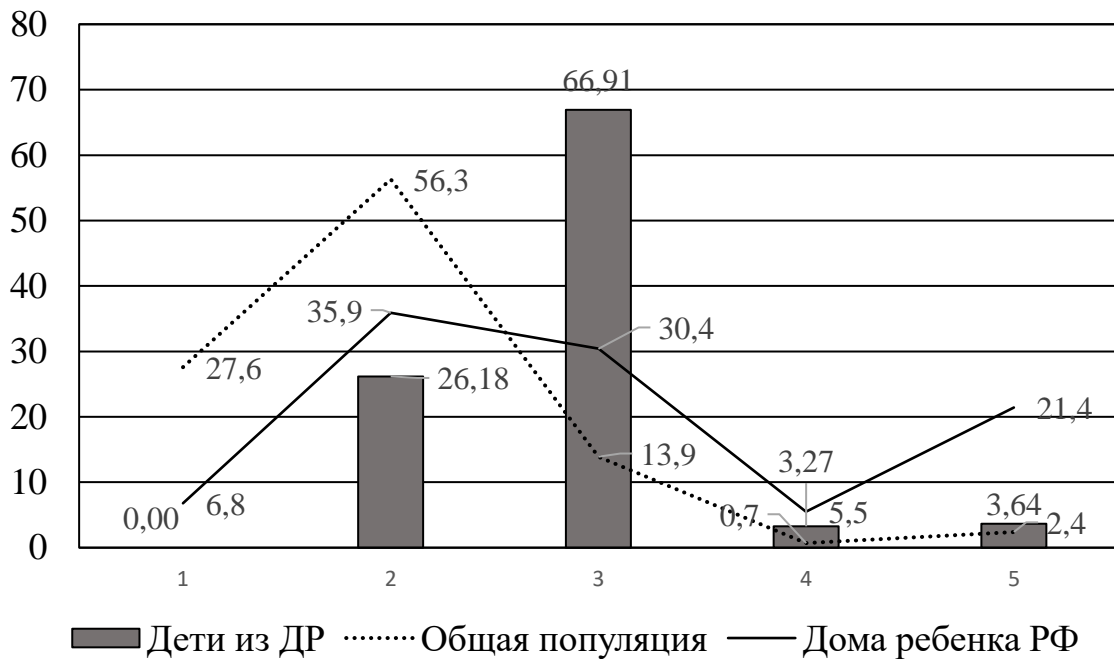


Рисунок 3.1 – Распределение детей по группам здоровья (N = 275)

Как видно из Рисунка 3.1, среди воспитанников домов ребенка Российской Федерации обращает на себя внимание высокая частота V группы здоровья, а «провал» в диаграмме, соответствующий IV группе здоровья, отражает работу медицинского персонала – большое количество хронических заболеваний наряду с малым количеством хронических заболеваний в состоянии субкомпенсации свидетельствуют о высоком качестве профилактических мероприятий, так как V группу, вероятнее всего, занимают дети с тяжелыми, грубыми, не корригируемыми пороками развития, отсутствие же IV группы (лишь 3,7 % детей) свидетельствует о максимальном использовании потенциала медицинских реабилитационных мероприятий по предупреждению рецидивов хронических заболеваний.

Таким образом, состояние здоровья воспитанников домов ребенка характеризуется высокой частотой хронической патологии в значительной степени – сочетанной ( $4,6 \pm 2,93$  нозологические единицы в среднем). Наиболее часто встречающимися классами заболеваний являются: болезни нервной системы (10198,30 на 10000 детей – в 19,08 раза превышает распространенность среди детского населения в целом), эндокринная патология (7677,05 заболеваний на 10000 детей – в 10,47 раза превышает распространенность среди детского населения в целом), а также врожденные аномалии развития (6572,24 на 10000 детей – выше в 13,99 раза).

### 3.3. Особенности физического развития институализированных дошкольников

Проведенный нами анализ физического развития также показал значимые отличия между воспитанниками домов ребенка и детьми из семей (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 – 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 ± 1,27 [Me = -0,78; -1,52–0,23]	0,4 ± 1,03 [Me = 0,49; 0,01–1,14]	< 0,001
HAZ (Рост к возрасту)	-1,31 ± 1,26 [Me = -1,27; -2,04–0,57]	0,82 ± 1,1 [Me = 0,62; 0,02–1,44]	< 0,001
WAZ (Масса тела к возрасту)	-1,24 ± 1,05 [Me = -1,28; -1,88–0,5]	0,75 ± 0,73 [Me = 0,73; 0,26–1,19]	< 0,001
BAZ (ИМТ к возрасту)	-0,6 ± 1,29 [Me = -0,66; -1,39–0,38]	0,36 ± 1,05 [Me = 0,45; -0,05–1,11]	< 0,001
HCZ (ОГ к возрасту)	-0,15 ± 1,19 [Me = 0; -0,86–0,61]	0,63 ± 0,58 [Me = 0,67; 0,22–1,1]	< 0,001

Как следует из Таблицы 3.6, дефицит роста (показатель менее -1 z) имели 72 из 114 воспитанников домов ребенка (63,16 %), причем у 10 до из них (8,77 %) дефицит превышал -3 z, что свидетельствовало о выраженной задержке роста (Рисунок 3.2).

Проведенный статистический анализ подчеркивает значимость отличий распределений роста по коридорам z-оценок (критерий  $\chi^2$  Пирсона 60,4347,  $p < 0,001$ ). И если для коридоров «+2–+3 z», « > +3 z», « < -3 z» значимых отличий по соотношению роста к возрасту (HAZ) не выявлено ( $\phi^*$  составил 1,54; 0,16 и 0,99, соответственно), то для детей из семей более характерным было отнесение к средним показателям ( $\pm 1 z$ ).

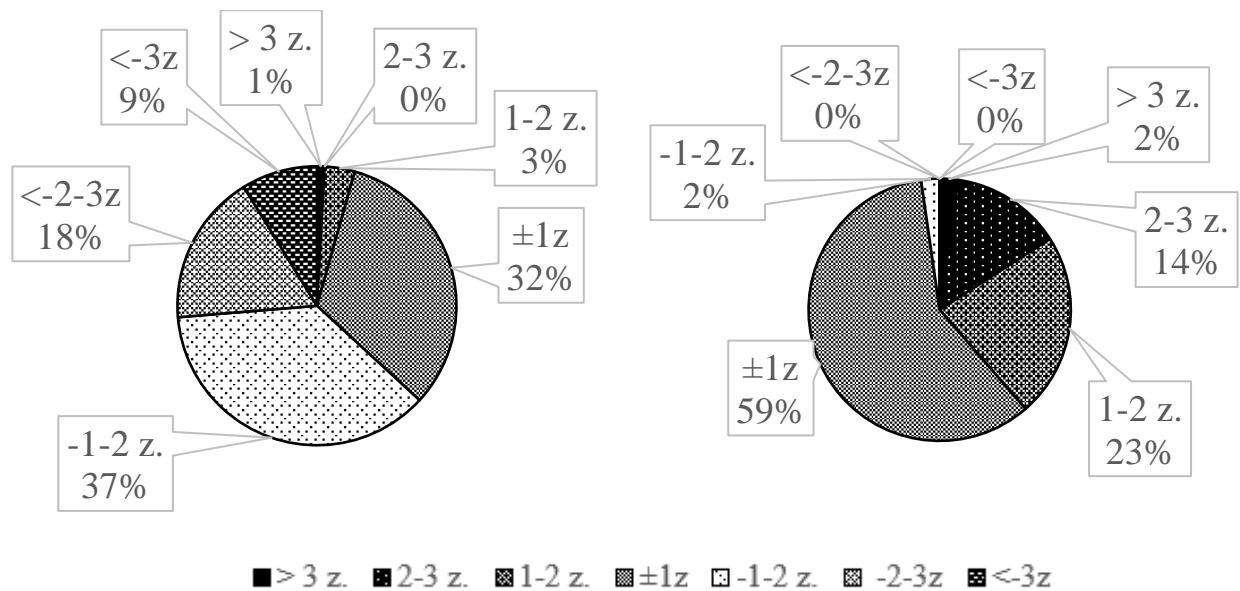


Рисунок 3.2 – Распределение детей из домов ребенка (слева) и семей (справа) по коридорам z-оценок показателя HAZ («Рост к возрасту»)

Как представлено на Рисунке 3.2, доля детей из семей, показатели которых могли быть отнесены к данному коридору распределения, составила 59,09 % ( $n = 26$ ), а среди воспитанников домов ребенка – только 32,46 % ( $n = 37$ ,  $\varphi^* = 3,40$ ,  $p < 0,001$ ). 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 %,  $\varphi^* = 4,00$ ,  $p < 0,001$ ). Также значимо чаще в группе институализированных детей встречались показатели, отнесенные в категорию «-2—3 z» (11,57 %,  $n = 20$ ), в группе контроля таких значений не отмечено ( $\varphi^* = 1,99$ ,  $p < 0,03$ ). Удельный вес воспитанников домов ребенка, показатели роста которых были менее -3 z, составил 8,77 % ( $n = 10$ ). Среди детей из семей значений с крайне низкими показателями по росту выявлено не было, однако, значимых отличий по данному показателю не выявлено ( $\varphi^* = 0,99$ ,  $p > 0,05$ ).

Снижение соотношения массы тела к возрасту (показатель WAZ менее -1 z) также выявлено у большинства воспитанников домов ребенка (68 из 114, 59,65 %), а у 6 до из них (5,26 %) показатели были ниже -3 z, что свидетельствовало о выраженном дефиците массы тела (Рисунок 3.3).

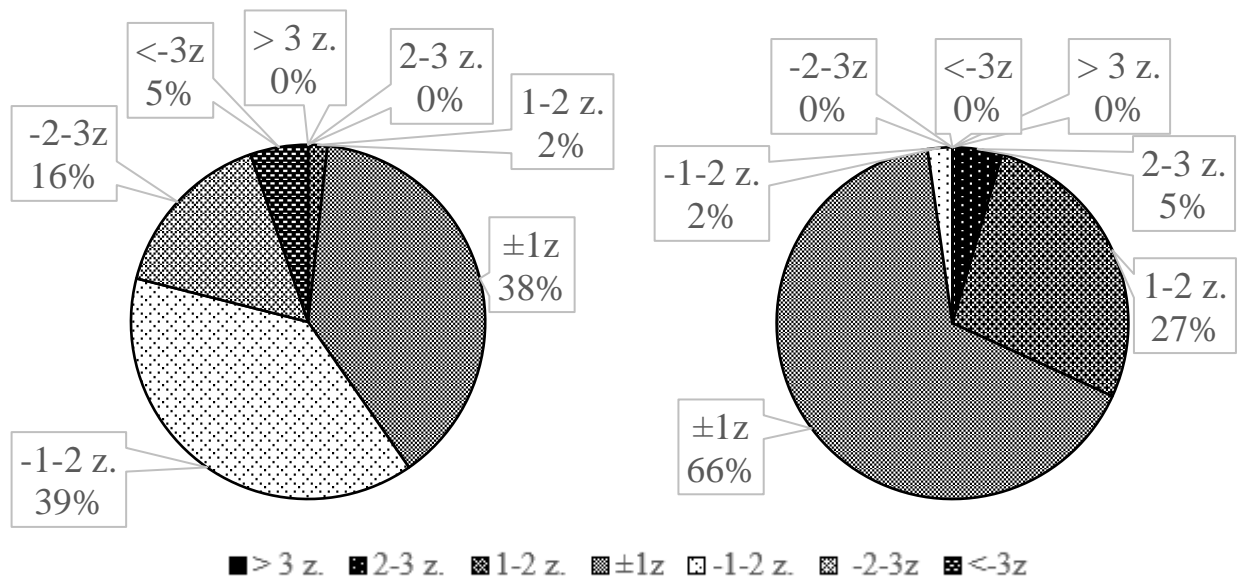


Рисунок 3.3 – Распределение детей из домов ребенка (слева) и семей (справа) по коридорам z-оценок показателя WAZ («Масса тела к возрасту»)

Критерий  $\chi^2$  Пирсона составил 57,6089 при уровне значимости  $p < 0,001$ , следовательно, различия между группами значимы. Апостериорный анализ, проведенный с помощью многофункционального критерия  $\phi^*$  – углового преобразования Фишера, показал, что, как и при оценке роста, среди детей из семей значимо чаще, чем среди воспитанников домов ребенка встречались дети со средними показателями ( $\pm 1z$ ). Так, в группе «ДР» детей, отнесенных к данному коридору было 38,6 % ( $n = 44$ ), в то время, как в контрольной – 65,91 % ( $n = 29$ ), отличия значимы ( $\phi^* = 3,64$ ,  $p < 0,001$ ). В свою очередь, среди институционализированных детей отмечался высокий удельный вес массы тела ниже  $-1z$ : 38,6 % ( $n = 44$ ) детей этой группы имели показатель от  $-1$  до  $-2z$  (в группе контроля такой показатель был только у одного ребенка (2,27 %,  $\phi^* = 4,21$ ,  $p < 0,001$ ); 15,79 % ( $n = 18$ ) и 5,26 % ( $n = 6$ ) воспитанников имели соответственно, массу тела от  $-2$  до  $-3z$  и менее  $3z$ . В группе контроля таких детей не было. Отличия для показателей, входящих в коридор « $-2-3z$ », статистически значимы ( $\phi^* = 1,79$ ,  $p < 0,04$ ). В то же время показатели массы тела 27,27 % ( $n = 12$ ) детей из семей были выше среднего (от  $+1$  до  $+2z$ ), что значимо чаще, чем в группе институционализированных детей (1,75 %,  $n = 2$ ,  $\phi^* = 2,92$ ,  $p < 0,001$ ).



В случае дефицита массово-ростовых показателей рекомендуется оценивать соотношение массы тела и роста по вневозрастным графикам (Рисунок 3.4). Вневозрастные графики позволяют отличить истинный дефицит массы тела от гипосомии, т.е. гипотрофию от гипостатуры по классификации Г.Н. Сперанского.

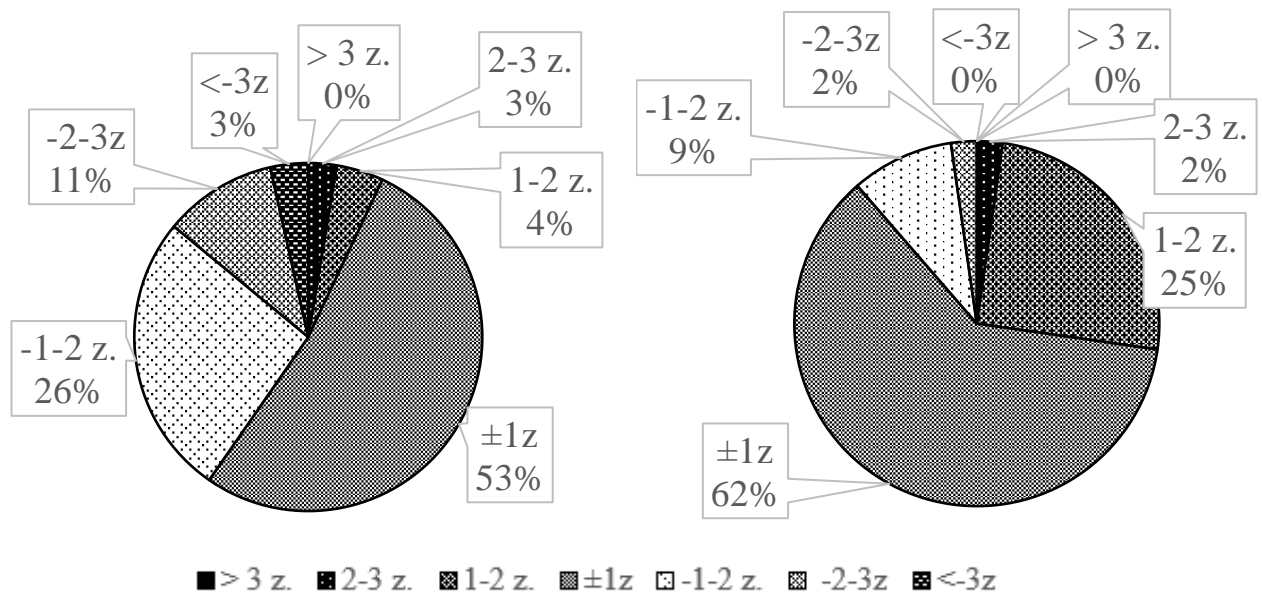


Рисунок 3.4 – Распределение детей из домов ребенка (слева) и семей (справа) по коридорам z-оценок показателя WHZ («Масса тела к росту»)

Для показателя WHZ («Масса тела к росту») критерий  $\chi^2$  Пирсона составил 22,3270, при уровне значимости  $p = 0,0005$ , следовательно, различия между группами статистически значимы. Дальнейший анализ выявил, что среди изучаемых групп не было значимых отличий по удельному весу детей, имеющих средний показатель ( $\pm 1z$ ), (52,63 %,  $n = 60$  в группе «ДР» и 61,36 %,  $n = 27$  в группе «ДС»,  $\varphi^* = 1,20$ ,  $p > 0,05$ ). Однако, если у детей из семей большая часть остальных показателей превышала  $+1z$ , то среди воспитанников дома ребенка – была ниже  $-1z$ . Показатели от  $+1$  до  $+2z$  имели 25,0 % детей из семей ( $n = 11$ ) и только 4,39 % ( $n = 5$ ) воспитанников дома ребенка ( $\varphi^* = 2,35$ ,  $p < 0,01$ ). При этом высокие показатели WHZ « $+2-+3z$ » имели только 2,63 % ( $n = 3$ ) детей из группы «ДР» и 1 ребенок (2,27 %) из группы «ДС», что не было статистически значимым ( $\varphi^* = 0,04$ ,  $p > 0,05$ ), так же как и в случае очень низких значений, менее  $-3z$ ,

которые были выявлены только у 4 детей из дома ребенка (3,51 %) и не были выявлены у детей контрольной группы ( $\phi^* = 0,40$ ,  $p > 0,05$ ). Показатели от -1 до -2 z встречались у 30 институализированных детей (26,32 %) и 4 детей из семей (9,09 %,  $\phi^* = 1,97$ ,  $p < 0,03$ ), а показатели от -2 до -3 z – у 12 (10,53 %) и 1 (2,27 %), соответственно. Различия в последнем случае не достигли статистической значимости ( $\phi^* = 0,93$ ,  $p > 0,05$ ).

Учитывая, что показатель ИМТ включает в себя значения роста и массы тела, распределение между коридорами z-значений ИМТ к возрасту (BAZ) практически не отличалось от WHZ (Рисунок 3.5).

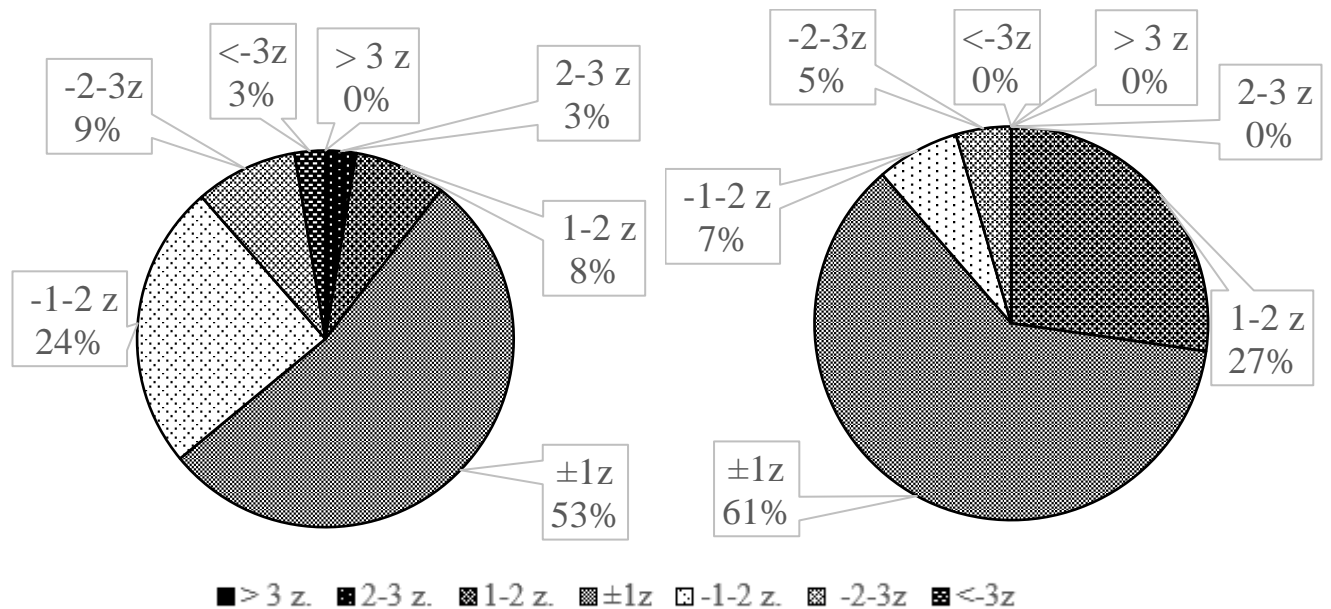


Рисунок 3.5 – Распределение детей из домов ребенка (слева) и семей (справа) по коридорам z-оценок показателя BAZ («Индекс массы тела к возрасту»)

Критерий  $\chi^2$  Пирсона для BAZ составил 17,4774, при уровне значимости  $p = 0,004$ . Наибольший удельный вес в обеих группах, при этом, имели средние показатели ( $\pm 1 z$ ), значимых отличий по частоте встречаемости которых выявлено не было (53,51 %,  $n = 61$  в группе детей из домов ребенка и 61,36 %,  $n = 27$ , – в группе детей из семей,  $\phi^* = 1,08$ ,  $p > 0,05$ ). Удельный вес показателей ИМТ, превышавших +1 z, в группе институализированных детей был ниже, чем в

распределении показателя WHZ: коридору «+1—+2 z» соответствовали 9 детей из группы «ДР» (7,89 %) и 12 – из группы «ДС» (27,27 %,  $\varphi^* = 2,22$ ,  $p < 0,02$ ).

Доля детей, относящихся к коридору «+2—+3 z» по ИМТ значимо не отличалась между группами, а детей, показатели которых превышали +3 z, не было выявлено ни в одной из групп.

Доля детей, имевших показатель BAZ ниже -1 z, была несколько меньше, чем для показателя WHZ в обеих группах. Значения от -1 до -2 z выявлены у 24,56 % ( $n = 28$ ) воспитанников домов ребенка и 6,82 % ( $n = 3$ ) детей из семей ( $\varphi^* = 2,03$ ,  $p < 0,03$ ). Для значений, которые были ниже -2 z значимых отличий выявлено не было.

Показатель окружности головы может косвенно свидетельствовать об объеме головного мозга и используется рядом авторов в качестве признака эффективности вмешательств [442]. Распределение окружности головы по коридорам z-значений (HCZ) в исследуемых группах представлены на Рисунке 3.6.

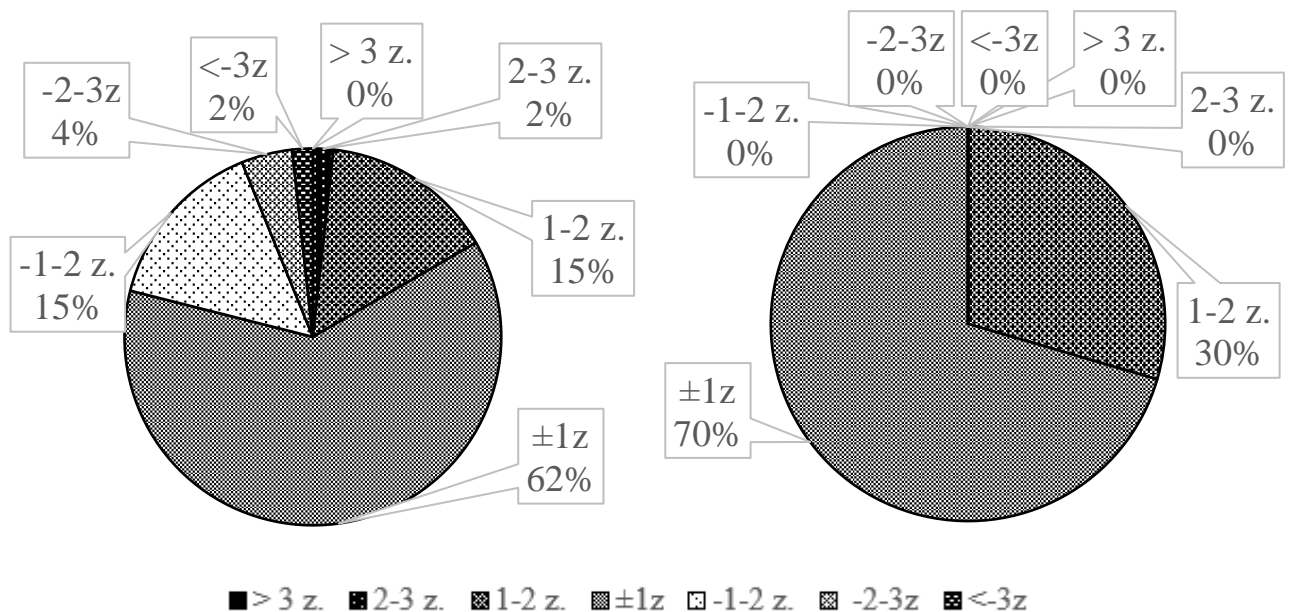


Рисунок 3.6 – Распределение детей из домов ребенка (слева) и семей (справа) по коридорам z-оценок показателя HCZ («Окружность головы к возрасту»)

В обеих группах наибольший удельный вес имели средние показатели: 62,28 % ( $n = 71$ ) воспитанников домов ребенка и 70,45 % ( $n = 31$ ) детей из семьи имели величину окружности головы в пределах  $\pm 1 z$  ( $\varphi^* = 1,23$ ,  $p > 0,05$ ). При этом

критерий  $\chi^2$  Пирсона составил 13,9439, при уровне значимости  $p = 0,02$ , что свидетельствовало о наличии значимых отличий между группами по распределению других коридоров z-значений.

Для показателей, которые были ниже  $-2 z$  и превышали  $+2 z$ , значимых отличий выявлено не было. Однако, удельный вес детей из семей, имевших окружность головы между  $+1$  и  $+2 z$  (29,55 %,  $n = 13$ ), был значимо выше, чем у воспитанников домов ребенка (14,91 %,  $n = 17$ ,  $\varphi^* = 1,69$ ,  $p < 0,05$ ). Обратная зависимость отмечалась для показателей окружности головы между  $-1$  и  $-2 z$ : частота выявления таких показателей среди воспитанников домов ребенка составила 14,91 % ( $n = 17$ ), а в группе детей из семей таких показателей не отмечено ( $\varphi^* = 1,69$ ,  $p < 0,05$ ).

Следует отметить, что все дети из семей имели средние или выше средних показатели окружности головы, а в группе институализированных детей показатели почти каждого третьего ребенка (29,82 %) были ниже  $-1 z$ , что подтверждает задержку развития головного мозга у воспитанников домов ребенка.

В связи с этим, нами было проведено дополнительное поперечное исследование окружности головы у 60 воспитанников Республиканского специализированного дома ребенка г. Донецка в возрасте от 3 месяцев до 4 лет, соответствовавших критериям включения и исключения (кроме возраста) в основное исследование (см. главу 2). Динамика изменения медианы показателя HCZ («Окружность головы к возрасту», z-index) отражена на Рисунке 3.7.

Исходя из Рисунка 3.7, до 1,5 лет показатели окружности головы находятся ниже отметки  $-1 z$ , что совпадает с возрастом начала самостоятельной ходьбы [159], а в возрасте 3 лет пересекают нулевую отметку. Возраст 2,5–3 года является возрастом начала занятий с воспитанниками старших групп домов ребенка, чем, вероятно и вызван рост объема головного мозга, который отражает увеличение окружности головы.

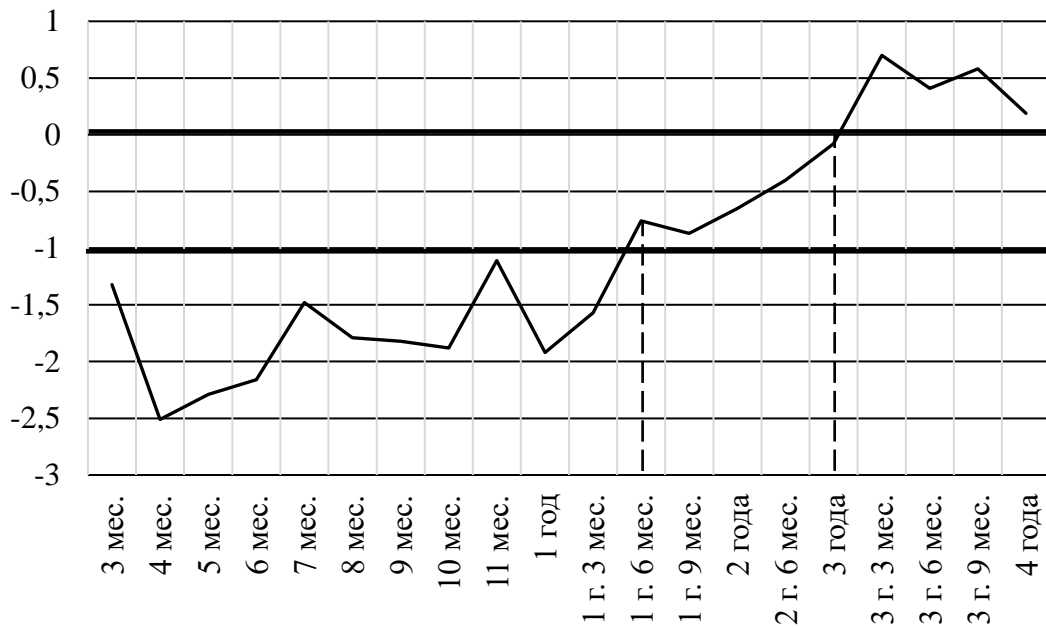


Рисунок 3.7 – Динамика роста окружности головы (НСЗ) у воспитанников Республиканского специализированного дома ребенка г. Донецка

Таким образом, по динамике изменений окружности головы можно судить о недостаточном количестве стимулирующих влияний, получаемых ребенком от окружения. Однако, после выраженного роста в возрасте 3 лет 3 месяцев, наблюдается тенденция к стагнации данного показателя, вероятно, свидетельствующая о снижении количества новых стимулов, что требует изменения подхода к педагогическим мероприятиям и формированию стимулирующей среды в группах. Вышесказанное подтверждается данными, полученными при оценке нервно-психического развития воспитанников домов ребенка.

Таким образом, физическое развитие воспитанников домов ребенка отличается более низкими показателями роста и массы тела при относительно равномерном их снижении, что позволяет говорить о других, не связанных с нутритивным дефицитом, причинах задержки роста.

Вышесказанное подтверждается данными, полученными при оценке нервно-психического развития воспитанников домов ребенка.

### 3.4. Особенности нервно-психического развития институализированных дошкольников

Учитывая высокую частоту встречаемости перинатального поражения ЦНС (50,32 %, см. раздел 3.1) среди воспитанников домов ребенка, высока вероятность задержки у них нервно-психического развития, что подтверждается данными литературы [103; 154; 155; 157; 443].

Проведенное нами обследование выявило значимо более низкие коэффициенты развития (DQ) по всем шкалам обеих методик. Результаты обследования по Денверскому скрининговому тесту оценки развития ребенка отражены в Таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Показатели НПП по Денверскому скрининговому тесту оценки развития ребенка (DQ)

Показатель	Воспитанники домов ребенка (n = 114)	Дети из семей (n = 44)
Индивидуально-социальное развитие	80,79 ± 12,94 [Me = 77,27; 70,83–91,89]	98,32 ± 5,01 [Me = 100; 100–100]
Тонкая моторно-адаптивная деятельность	80,21 ± 12,92 [Me = 83,53; 75–90,32]	96,57 ± 4,76 [Me = 97,75; 95,1–100]
Грубые моторные навыки	87,04 ± 10,35 [Me = 89,16; 82,35–94,12]	96,33 ± 6,95 [Me = 97,75; 91,6–100]
Развитие речи	82,85 ± 13,17 [Me = 86,79; 78,43–91,30]	111,75 ± 6,78 [Me = 110,82; 108,49–114,58]
Средний балл	82,72 ± 7,75 [Me = 84,25; 78,7–87,79]	97,21 ± 3,49 [Me = 98,3; 95,87–99,34]

Примечание: во всех случаях отличия между группами значимы ( $p < 0,001$ ).

Сравнение НПП, достигнутого детьми обеих групп, оцененного с помощью Денверского теста, выявило, что воспитанники дома ребенка имеют значимо более низкие показатели, чем дети из семей по всем шкалам (во всех случаях  $p < 0,001$ ). Наименее пострадавшими при этом можно считать направления, в которых DQ был самым высоким. У воспитанников домов ребенка таким направлением была крупная моторика: по шкале «Грубые моторные навыки» Денверского теста средний уровень DQ был наибольшим –  $87,04 \pm 10,35$  [Me = 89,16; 82,35–94,12] баллов, что подтверждает данные литературы о наибольшей сохранности крупной моторики у институализированных детей [157].

Наибольшее отставание по данной шкале наблюдалось 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), что также отражено в литературе [154] и несет дополнительную опасность для развития дальнейших навыков, подготовки к школе и социализации воспитанников домов ребенка.

Схожие изменения отмечены и по «Формализованной карте исследования психоневрологических функций у детей первых 7 лет жизни», позволяющей оценить большее количество направлений развития (Таблица 3.8).

Самые высокие показатели отмечены в основной группе по шкалам Формализованной карты «Крупная моторика» ( $92,3 \pm 2,88$  [Me = 92; 90–95] DQ), «Зрительное восприятие» ( $90,95 \pm 5,51$  [Me = 90; 87–94] DQ) и «Слуховое восприятие» ( $93,22 \pm 5,85$  [Me = 94,5; 90–97] DQ). Наибольшее отставание отмечалось 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. Таким образом, наши результаты позволили подтвердить отставание в развитии в группе институализированных детей. Причем, по 7 шкалам из 11 условно «нормальный показатель», равный 100 DQ, достигнут не был, а по шкале «Эмоции и коммуникация» отмечался самый низкий максимум из всех шкал (93 DQ), что, учитывая достаточно близкие к медиане (85,75 DQ) показатели минимума (76 DQ) и нижнего квартиля (82 DQ), позволяет говорить о равномерно сниженном эмоциональном фоне у воспитанников домов ребенка.

Таблица 3.8 – Показатели НПР по Формализованной карте исследования психоневрологических функций у детей первых 7 лет жизни (DQ)

Показатель	Воспитанники домов ребенка (n = 114)	Дети из семей (n = 44)
Крупная моторика	92,3 ± 2,88 [Me = 92; 90–95]	98,66 ± 2,25 [Me = 98; 98–100]
Мелкая моторика	87,58 ± 4,55 [Me = 88; 85–92]	98,82 ± 3,51 [Me = 100; 96–100]
Зрительное восприятие	90,95 ± 5,51 [Me = 90; 87–94]	98,7 ± 2,1 [Me = 100; 97–100]
Слуховое восприятие	93,22 ± 5,85 [Me = 94,5; 90–97]	100,3 ± 3,11 [Me = 100; 100–100]
Импрессивная речь	85,88 ± 5,73 [Me = 87; 84–89]	98,95 ± 2,03 [Me = 100; 96–100]
Экспрессивная речь	78,73 ± 7,7 [Me = 80; 72–84]	99,14 ± 3,49 [Me = 100; 96–100]
Интеллект	86,81 ± 5,32 [Me = 88; 83–91]	99,64 ± 2,46 [Me = 100; 97–100]
Конструирование	80,32 ± 9,14 [Me = 82; 75–87]	99,82 ± 8,04 [Me = 100; 93–100]
Эмоции и коммуникация	85,75 ± 4,13 [Me = 86; 82–89]	100,27 ± 2,32 [Me = 100; 100–100]
Самообслуживание	84,57 ± 7,34 [Me = 86; 80–91]	99,27 ± 2,86 [Me = 100; 100–100]
Игра	87,15 ± 6,83 [Me = 87; 85–92]	99,91 ± 3,03 [Me = 100; 96,5–101,5]
Средний балл	86,66 ± 3,82 [Me = 87,14; 84,18–89]	99,41 ± 2,17 [Me = 99,55; 97,82–100,77]

Примечание: во всех случаях отличия между группами значимы ( $p < 0,001$ )



Стратификация по выраженности отставания от условной «нормы» (100 DQ) показала, что по результатам Денверского теста большинство детей из семей имеют показатели 90 и более, что считается допустимым, учитывая дискретность шкал, по которым происходит оценивание. В то же время, R. Kumsta и соавт. предложили снизить пороговое значение, после которого диагностировать задержку развития, до 80 баллов и ниже [51]. Соотношение уровней достигнутого НПР по результатам шкал Денверского теста отражено на Рисунке 3.8.

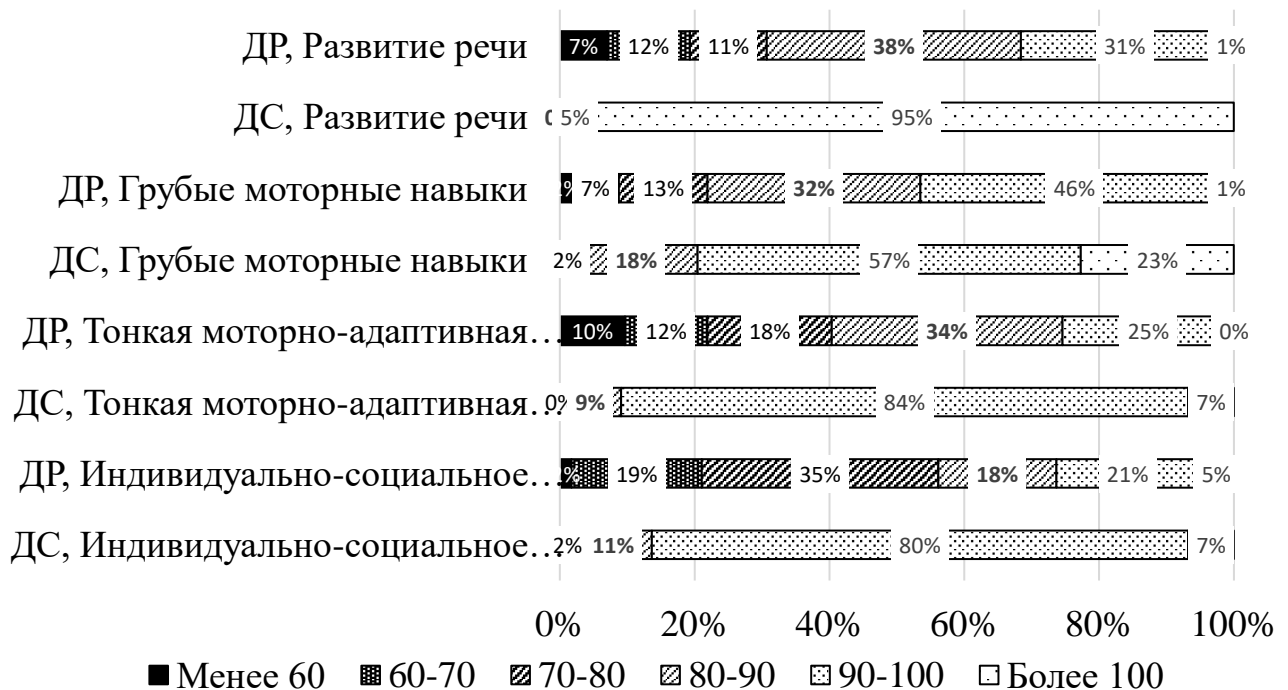


Рисунок 3.8 – Соотношение уровней достигнутого НПР по результатам Денверского теста (ДР – воспитанники домов ребенка, ДС – дети из семей)

Как видно из Рисунка 3.8, результаты детей из семей ниже 80 баллов DQ единичны, в то время как в группе воспитанников домов ребенка большинство показателей ниже 90, а в случае индивидуально-социального развития – ниже 80. При этом  $\chi^2$  Пирсона составил для шкалы «Индивидуально-социальное развитие» 22,3270, при  $df = 5$  и уровне значимости  $p < 0,0001$ , для шкалы «Тонкая моторно-адаптивная деятельность» – 59,0325 ( $df = 5$ ,  $p < 0,0001$ ), для шкалы «Грубые моторные навыки» – 32,2087 ( $df = 5$ ,  $p = 0,000005$ ) и для шкалы «Развитие речи» – 143,723 ( $df = 5$ ,  $p < 0,0001$ ).

Результаты, полученные с помощью «Формализованной карты», более оптимистичны (Рисунок 3.9). Так, коэффициент развития менее 60 баллов отмечен только в 3 случаях (2,63 %) по шкале «Конструирование» у воспитанников домов ребенка. В диапазоне 60–90 баллов DQ не было ни одного показателя у детей из семей, в то же время у институализированных детей не отмечено показателей, превышающих 100 баллов.

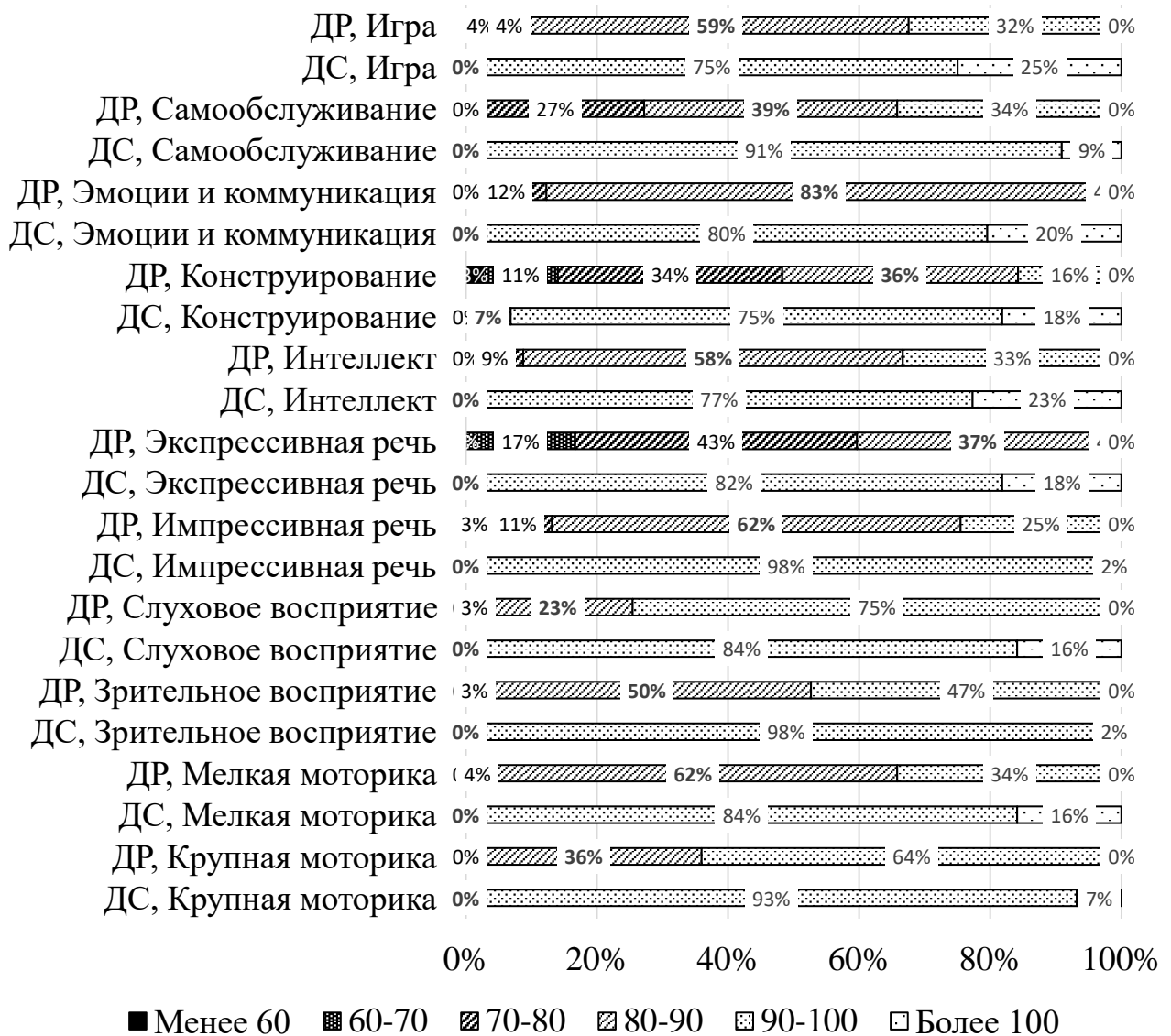


Рисунок 3.9 – Соотношение уровней достигнутого НПР по результатам субшкал Формализованной карты (ДР – воспитанники домов ребенка, ДС – дети из семей)

Отличия по всем шкалам Формализованной карты были статистически значимы: «Крупная моторика» ( $\chi^2$  Пирсона = 27,3352,  $p < 0,0001$ ), «Мелкая моторика» ( $\chi^2$  Пирсона = 63,5049,  $p < 0,0001$ ), «Зрительное восприятие» ( $\chi^2$  Пирсона = 38,8629,  $p < 0,0001$ ), «Слуховое восприятие» ( $\chi^2$  Пирсона = 29,7027,  $p < 0,0001$ ), «Импрессивная речь» ( $\chi^2$  Пирсона = 73,6034,  $p < 0,0001$ ), «Экспрессивная речь» ( $\chi^2$  Пирсона = 140,083,  $p < 0,0001$ ), «Интеллект» ( $\chi^2$  Пирсона = 68,6928,  $p < 0,0001$ ), «Конструирование» ( $\chi^2$  Пирсона = 86,1214,  $p < 0,0001$ ), «Эмоции и коммуникация» ( $\chi^2$  Пирсона = 136,226,  $p < 0,0001$ ), «Самообслуживание» ( $\chi^2$  Пирсона = 59,7225,  $p < 0,0001$ ), «Игра» ( $\chi^2$  Пирсона = 71,1891,  $p < 0,0001$ ).

Таким образом, воспитанники домов ребенка отстают от сверстников из семей как по антропометрическим показателям, так и по нервно-психическому развитию, причины которого требуют дальнейшего выяснения.

### **3.5. Анамнестические факторы риска задержки развития у институализированных детей**

Для выявления факторов, влияющих на нервно-психическое и физическое развитие институализированных детей, группа воспитанников домов ребенка ( $N = 114$ ) разделялась на две подгруппы в зависимости от показателя DQ или  $z$ -index изучаемого направления развития.

Подгруппу А составили дети, относящиеся к верхнему квартилю по оцениваемому направлению, подгруппу Б соответственно, дети, чей показатель был ниже 75-го центиля. Например, группа воспитанников домов ребенка ( $N = 114$ ) была разделена на две подгруппы по среднему баллу DQ Денверского теста на две подгруппы: А – 27 детей, чей показатель DQ превышал 87,79 балла, и Б – 87 детей, чей уровень развития был ниже данного показателя.

Для Формализованной карты критерием отбора был уровень среднего балла DQ в 89 баллов, для соотношения «Рост к возрасту» –  $-0,57 z$ , для соотношения

«Окружность головы к возрасту» –  $+0,61 z$ , для соотношения «Масса тела к возрасту» –  $-0,5 z$ .

Проведен расчет отношения шансов для 180 факторов и их градаций, чье влияние могло ухудшить развитие детей. В данном разделе указывается отношения шансов между подгруппами А и Б при отсутствии и наличии рассматриваемого показателя. Более низкие значения свидетельствуют о том, что шансы иметь данный фактор риска в группе детей, чьи показатели ниже 75 центиля, выше, чем в подгруппе воспитанников с уровнем развития, относящегося к верхнему квартилю.

Для нервно-психического развития, оцененного с помощью Денверского теста, выявлены такие факторы риска, как диагноз «Перинатальное поражение центральной нервной системы» (ОШ 0,16; 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). В то же время, указание на угрозу прерывания беременности в данных анамнеза имело положительный эффект (ОШ 4,00; 95 % ДИ: 1,26–12,72), что может быть расценено с точки зрения позитивного влияния на дальнейшее развитие адекватной прегравидарной подготовки.

Вероятность высоких показателей НПП, оцененного по Формализованной карте, также зависела от перенесенного перинатального поражения ЦНС (ОШ 0,15; 95 % ДИ: 0,03–0,68), наличия неврологической патологии (ОШ 0,31; 95 % ДИ: 0,10–0,95), расстройств питания (ОШ 0,12; 95 % ДИ: 0,02–0,96). Также в подгруппе А отмечалась более низкая вероятность сочетанной патологии у ребенка (две и более нозологические единицы) (ОШ 0,17; 95 % ДИ: 0,04–0,75).

Для соотношения «Рост к возрасту» таких факторов отмечено не было. Отрицательное влияние на развитие окружности головы оказывал фактор абортов, предшествовавших данной беременности (ОШ 0,36; 95 % ДИ: 0,13–0,98). В то же время, для массы тела негативное влияние оказывал 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).

Однако, попытка построения модели логистической регрессии с учетом данных факторов не дала приемлемого результата (приемлемым считался результат, когда чувствительность и специфичность модели превышали 70 %), что может быть обусловлено наличием вмешивающихся в распределение кофакторов и соответственно, требует дальнейшего поиска патогенетических связей.

## ГЛАВА 4

### ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИНСТИТУАЛИЗИРОВАННЫХ ДОШКОЛЬНИКОВ

#### 4.1. Особенности эмоционального статуса воспитанников домов ребенка

Депривационные воздействия, сопровождающие институционализацию детей в домах ребёнка, оказывают выраженное воздействие на психику ребенка, приводя к нарушению ее естественного развития. В последующем, вследствие развития на этом фоне патологических сдвигов, развиваются процессы, специфичные для состояния депривации, и, наряду с этим, комплекс соматических нарушений. Безусловно, в основе развития состояния депривационно-институционализационного стресса лежат причины психоэмоционального характера, обусловленные непосредственным действием различных неблагоприятных факторов на центральную нервную систему.

Выраженность влияния любого стрессора определяется рядом характеристик: видом, интенсивностью, длительностью, возможностью его избежать. Психоэмоциональный стресс, связанный с институционализацией, как правило, по интенсивности первичного воздействия не достигает значимых величин, но обладает большой продолжительностью. Депривационный стресс и вызванное им патологическое состояние, возникающее у детей в домах ребенка, несет в себе и такую характеристику, как безусловность, то есть ребенок не может избежать неблагоприятных воздействий и изменить окружающую его среду.

Согласно проводимым исследованиям, данный вид стресса обычно приводит к формированию и хронизации состояния тревожности, истокая при этом как ЦНС, так и другие органы и системы ребенка [444]. В дальнейшем у детей этой группы развивается синдром дистресса и, так называемые, болезни адаптации [445].

Ответ на любой стрессор представляет собой, помимо других изменений, участие ГНН оси, направленной на энергетическое обеспечение аллостатических

изменений. Вместе с тем, при психоэмоциональном виде стресса существует ряд значительных отличий. Прежде всего, психоэмоциональный стресс, вызывая те же изменения в регуляторных системах, не требует такого количества ресурсов, какое мобилизуется под воздействием гуморальных регуляторов, прежде всего – кортизола. Еще одним важным отличием является значительное влияние эмоционального компонента и соответственно, выраженное участие лимбической системы в ответе на стресс.

Лимбическая система участвует в таких комплексных функциях, как эмоции, мотивация, регуляция бодрствования, кратковременная память и ее переход в долговременную, а также тесно связана с вегетативным ответом, и поэтому считается одним из ключевых звеньев в развитии психосоматических расстройств. При неоднократном повторении или при большой продолжительности аффективных реакций в связи с затянувшимися жизненными трудностями эмоциональное возбуждение может принять застойную стационарную форму. Более того, оно постоянно активизирует центральные образования вегетативной нервной системы, а через них расстраивает деятельность внутренних органов и систем. Наиболее важную роль в механизме развития эмоционального стресса играют первичные расстройства в венстромедиальном отделе гипоталамуса, базальнолатеральной области миндалины, перегородке и ретикулярной формации [441].

Пребывание детей в закрытых детских учреждениях формирует ощущение незащищенности, связанное с отсутствием близкого взрослого, являющегося буфером в системе антистресса, что соответственно, приводит к постоянной тревоге, страху и беспокойству [31; 445–448]. Следовательно, поиск причин развития госпитального синдрома должно начинаться с изучения изменений в эмоциональном фоне. Ряд исследований свидетельствует, что уплощение эмоционального компонента – отсутствие ярких эмоциональных всплесков, положительных эмоций, характерно для детей данной группы, способствует преобладанию отрицательных эмоций [55; 159; 213; 449–453]. У них также наблюдается высокий уровень тревожности, эмоциональной нестабильности и агрессивности [139]. Более того, согласно данным В. И. Космаковой [338], среди

воспитанников домов ребенка на 46,6 % больше детей с сильно выраженными агрессивными проявлениями, чем у детей контрольной группы.

В то же время, в работах Л. А. Пыхтиной и соавт. [337] показано, что к трехлетнему возрасту снижаются оценки отрицательных эмоций и страха, что, по нашему мнению, может иметь две причины: снижение психоэмоционального напряжения, связанного с началом работы педагогического состава домов ребенка с детьми, а, возможно, и привыкание ребенка к условиям закрытого коллектива. Однако, по нашему мнению, наблюдаемая деактуализация стрессора не свидетельствует об улучшении психологического состояния, вернее всего, говорит о дальнейшем развитии «хронизации» патологического процесса.

Исходя из вышесказанного, нами был проведен ряд психологических тестов, отражающих психоэмоциональные особенности воспитанников домов ребенка. Для проведения психологического тестирования были использованы несколько стандартизированных опросников. Для опросника определения уровней тревожности и агрессивности у детей (Г. П. Лаврентьева и Т. М. Титаренко) коэффициент  $\alpha$ -Кронбаха составил 0,76. Эффективность опросника «Сильные стороны и трудности» Р. Гудмана [454; 455] ранее была подтверждена на большой выборке детей, лишенных родительской опеки более старшего возраста (5–16 лет [456]). Наши результаты подтвердили допустимую надежность данной методики в группе дошкольников ( $\alpha$ -Кронбаха = 0,61).

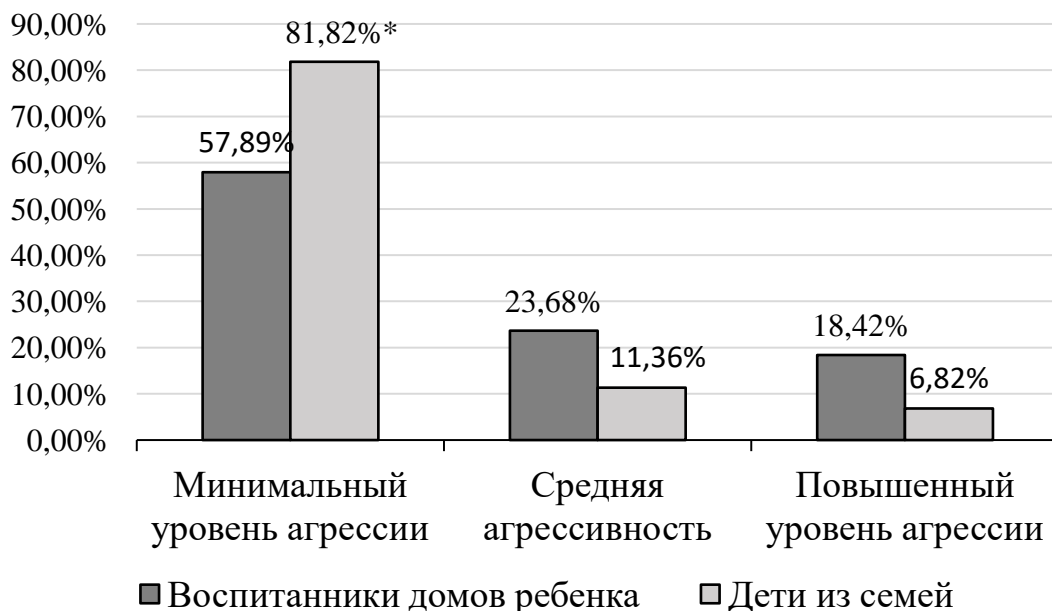
Результаты оценки психоэмоционального состояния отражены в Таблице 4.1. Опросники Г. П. Лаврентьевой и Т. М. Титаренко выявили у детей из дома ребенка высокие уровни тревожности ( $3,89 \pm 2,58$  [Me = 4; 2–6] балла против  $2,43 \pm 2,29$  [Me = 2; 1–3,5] балла у детей из семей,  $p = 0,0006$ ). Средние показатели ситуативной агрессивности у воспитанников домов ребенка также были выше ( $5,59 \pm 5,29$  [Me = 4,5; 0–8] в группе «ДР» и  $3,59 \pm 3,45$  [Me = 3; 1–4] баллов в группе «ДС»), однако отличия не были статистически значимы ( $p = 0,147$ ). Показатель устойчивой агрессивности был значимо ( $p = 0,006$ ) выше в группе институализированных детей ( $2,82 \pm 3,08$  [Me = 2; 0–5] балла против  $1,09 \pm 1,29$  [Me = 1; 0–2] балла в группах детей из домов ребенка и семей, соответственно).



Таблица 4.1 – Показатели эмоционального состояния обследованных детей

Показатель	Воспитанники домов ребенка (n = 114)	Дети из семей (n = 44)	p
Тревожность	3,89 ± 2,58 [Me = 4; 2–6]	2,43 ± 2,29 [Me = 2; 1–3,5]	0,0006
Ситуативная агрессивность	5,59 ± 5,29 [Me = 4,5; 0–8]	3,59 ± 3,45 [Me = 3; 1,5–4]	0,14
Устойчивая агрессивность	2,82 ± 3,08 [Me = 2; 0–5]	1,09 ± 1,29 [Me = 1; 0–2]	0,005
«Выбери нужное лицо»	47,56 ± 22,26 [Me = 50; 28,57–71,43]	11,36 ± 5,62 [Me = 7,14; 7,14–14,29]	< 0,0001
Методика «Паровозик»	5,67 ± 3,14 [Me = 5; 3–8]	2,09 ± 1,01 [Me = 2; 1–3]	< 0,0001

Следует отметить, что, стратификация по уровню ситуативной агрессивности выявила значимые отличия (Рисунок 4.1.).



Примечание: \* – p < 0,05

Рисунок 4.1 – Выраженность ситуативной агрессивности в обследованных группах детей

При этом, критерий  $\chi^2$  Пирсона для показателя ситуативная агрессивность составил 8,00763, при  $p = 0,018$ , что позволяет говорить о разном распределении признака внутри исследуемых групп. Апостериорный анализ, проведенный с помощью критерия  $\phi^*$  показал, что доля детей с минимальным уровнем агрессии в группе воспитанников домов ребенка составила 57,89 % и была значимо ниже, чем в группе детей из семей – 81,82 % ( $\phi^* = 3,84$ ,  $p < 0,001$ ). В то же время, средний и повышенный уровни агрессивности составили в сумме 42,11 % и 18,18 % соответственно ( $\phi^* = 2,84$ ,  $p < 0,01$ ), отличия по среднему и повышенному уровням агрессивности были значимы на уровне тенденций ( $p_{\text{средний}} < 0,09$  и  $p_{\text{повышенный}} < 0,10$ , соответственно).

Тест «Выбери нужное лицо» Р. Тэмбла и соавт. [457] является проективной методикой, которая позволяет оценить уровень тревожности в зависимости от выбора ребенком предложенных эмоций в рамках той или иной жизненной ситуации, отображенной на стандартизированном рисунке [458]. Согласно данным А. Ф. Минуллиной и И. М. Гильмутдиновой [459], все показатели эмоционального интеллекта у воспитанников детского дома выше, чем у детей, воспитывающихся в условиях семьи, однако понимание чужих эмоций можно отнести к низким значениям характеристик эмоционального интеллекта у сирот.

Результаты теста «Выбери нужное лицо», полученные нами, свидетельствуют о повышенной тревожности институализированных детей. Их результаты более чем в 4 раза превысили соответствующий показатель детей из семей:  $47,56 \pm 22,26$  [Me = 50,00; 28,57–71,43] балла против  $11,36 \pm 5,62$  [Me = 7,14; 7,14–14,29] балла соответственно ( $p < 0,0001$ ). Причем, если дети из семей имели преимущественно слабый уровень тревожности ( $n = 40$ ; 90,91 %), а еще 4 человека – средний уровень (9,09 %), то в группе детей из домов ребенка слабый уровень тревожности отмечен только у 30,7 % ( $n = 35$ ,  $\phi^* = 9,34$ ,  $p < 0,001$ ). Средний уровень тревожности продемонстрировали 38 детей из группы «ДР» (33,33 %,  $\phi^* = 2,8$ ,  $p < 0,01$ ). Повышенная и высокая тревожность в группе детей из семей не отмечена, в то время как в группе воспитанников домов ребенка выявлена

у 23 (20,18 %,  $\phi^* = 2,3$ ,  $p < 0,02$ ) и 18 (15,79 %,  $\phi^* = 1,79$ ,  $p < 0,04$ ) детей соответственно.

Методика «Паровозик» С. В. Велиевой также является проекционной методикой, позволяющей по цветовым предпочтениям оценивать психическое состояние ребенка. К важным преимуществам данного метода следует отнести простоту выполнения теста, позволяющую использовать его с 2,5 лет, а также возможность математической оценки результатов. Полученные нами данные свидетельствуют, что сумма баллов у институализированных детей была значимо выше ( $p < 0,0001$ ), чем в группе контроля, составив:  $5,67 \pm 3,14$  [Me = 5; 3–8] и  $2,09 \pm 1,01$  [Me = 2; 1–3] балла соответственно. Следует отметить, что показатель в пределах 4–6 баллов принято расценивать как негативное психическое состояние низкой степени [460].

При этом, в группе контроля психологическое состояние оценено как позитивное у 41 ребенка (93,18 %) из семей и только у 32 (28,07 %) детей из домов ребенка; как негативное психическое состояние низкой степени – у 3 (6,82 %) и 63 (55,26 %) соответственно (Рисунок 4.2).

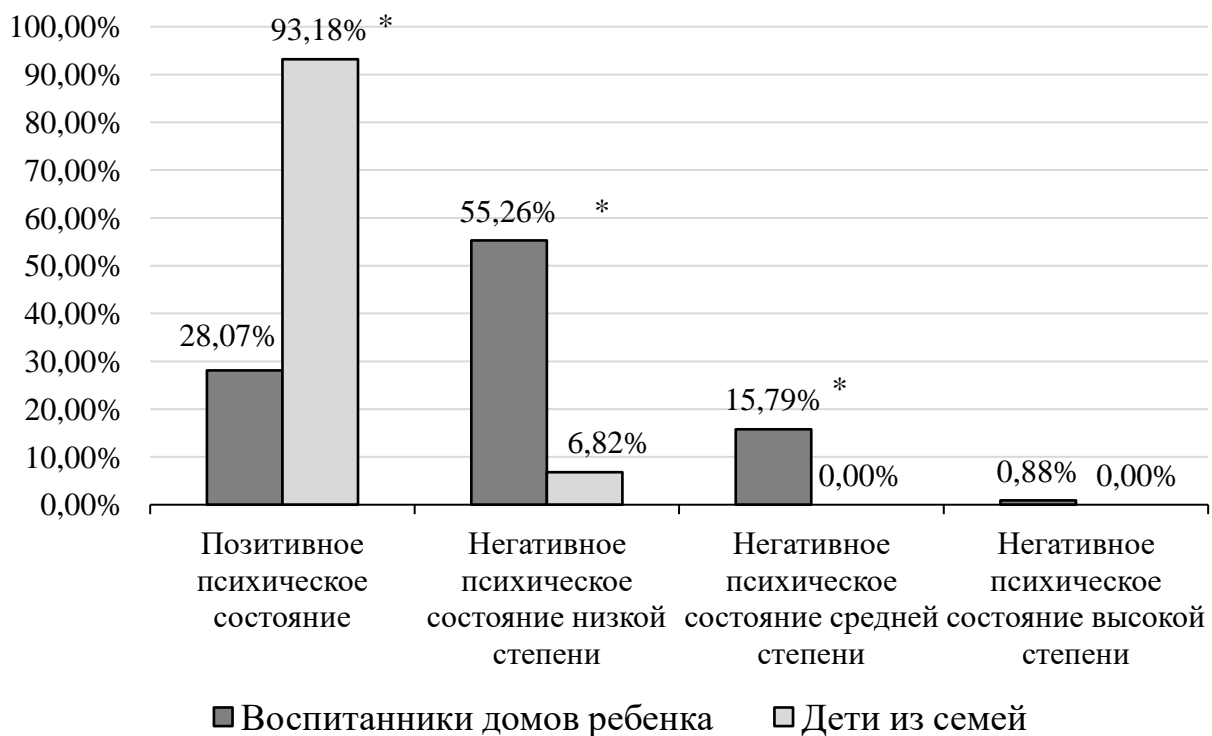


Рисунок 4.2 – Психическое состояние детей согласно результатам цветового теста «Паровозик» в модификации С. В. Велиевой

Критерий  $\chi^2$  Пирсона при этом составил 54,3007, уровень значимости  $p < 0,0001$ . Отличия между группами значимы для доли детей, чье психическое состояние расценено как позитивное ( $\phi^* = 10,309$ ,  $p < 0,001$ ), а также как негативное низкой ( $\phi^* = 5,829$ ,  $p < 0,001$ ) и средней степени ( $\phi^* = 1,787$ ,  $p < 0,04$ ).

Таким образом, для воспитанников домов ребенка характерно преобладание негативного психического состояния с высоким уровнем тревожности и устойчивой агрессивности.

#### 4.2. Поведенческие особенности воспитанников домов ребенка

Согласно данным W. Pawliczuk и соавт. [61], распространенность психических расстройств в группе воспитанников детских домов составляет 67 % (в контрольной группе – 15 %). Т. Ford и соавт. [353] с помощью опросника провели анкетирование сильных сторон и трудностей Р. Гудмана среди детей, находящихся на попечении местных властей в Великобритании ( $n = 1453$ ), и сравнили этих детей с живущими в частных домохозяйствах ( $n = 10428$ ). Выявлен высокий уровень психопатологии, трудностей в обучении и нарушений развития нервной системы у детей, находящихся в депривационных условиях. Распространенность психических расстройств была особенно высока среди тех, кто жил в интернатных учреждениях.

Наши результаты также выявили ряд проблем (Таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Показатели эмоционального состояния обследованных детей по результатам ССТ теста Р. Гудмана

Показатель	Воспитанники домов ребенка ( $n = 114$ )	Дети из семей ( $n = 44$ )	p
Эмоциональные проблемы	$1,09 \pm 1,26$ [Me = 1; 0–2]	$1,18 \pm 1,02$ [Me = 1; 0–2]	0,28
Проблемы с поведением	$5,34 \pm 3,36$ [Me = 6; 2–8]	$2,57 \pm 1,55$ [Me = 2; 2–3]	$< 0,0001$
Гиперактивность	$6,46 \pm 2,48$ [Me = 7; 5–8]	$4,11 \pm 1,88$ [Me = 4; 3–5]	$< 0,0001$
Проблемы со сверстниками	$4,21 \pm 2,44$ [Me = 4; 3–6]	$2,0 \pm 2,01$ [Me = 2; 0,5–3]	$< 0,0001$

Показатель	Воспитанники домов ребенка (n = 114)	Дети из семей (n = 44)	p
Просоциальное поведение	5,79 ± 2,32 [Me = 6; 4–8]	8,05 ± 1,54 [Me = 8; 7–9,5]	< 0,0001
Общее число проблем	17,1 ± 6,39 [Me = 18; 12–22]	9,86 ± 3,97 [Me = 10; 8–11]	< 0,0001

Как свидетельствуют данные Таблицы 4.2, значимо более высокие показатели выявлены по шкалам «Гиперактивность» ( $6,46 \pm 2,48$  [7; 5 – 8] балла в группе «ДР» и  $4,11 \pm 1,88$  [Me = 4; 3–5] балла в группе «ДС»,  $p < 0,0001$ ), «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] соответственно,  $p < 0,0001$ ). По шкале «Просоциальное поведение», которая является инверсированной, то есть чем больше значение показателя, тем меньше сложностей, воспитанники домов ребенка набрали значимо меньшее количество баллов ( $5,79 \pm 2,32$  [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, оцениваемое как сумма баллов по первым четырем шкалам (исключая шкалу просоциального поведения), в группе воспитанников домов ребенка также превышало показатель детей из семей ( $17,1 \pm 6,39$  [Me = 18; 12–22] балла в группе «ДР» и  $9,86 \pm 3,97$  [Me = 10; 8–11] балла в группе «ДС»,  $p < 0,0001$ ), что свидетельствовало о значимо большем количестве поведенческих проблем у детей, живущих в условиях интернатных учреждений.

Согласно классификации М. В. Сафроновой [461], результаты были разделены на нормальные, пограничные и отклоняющиеся от нормы (Таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Распределение показателей ССТ теса Р. Гудмана обследованных детей по выраженности отклонений

Показатель	Норма		Пограничный результат		Отклонение	
	ДР	ДС	ДР	ДС	ДР	ДС
Эмоциональные проблемы	93,86 % (n = 107)*	100,00 % (n = 44)	6,14 % (n = 7)	0,00 % (n = 0)	0,00 % (n = 0)	0,00 % (n = 0)
Проблемы с поведением	26,32 % (n = 30)*	56,82 % (n = 25)	8,77 % (n = 10)	20,45 % (n = 9)	64,91 % (n = 74)*	22,73 % (n = 10)

Показатель	Норма		Пограничный результат		Отклонение	
	ДР	ДС	ДР	ДС	ДР	ДС
Гиперактивность	32,46 % (n = 37)*	77,27 % (n = 34)	9,65 % (n = 11)	11,36 % (n = 5)	57,89 % (n = 66)*	11,36 % (n = 5)
Проблемы со сверстниками	47,37 % (n = 54)*	86,36 % (n = 38)	35,09 % (n = 40)*	4,55 % (n = 2)	17,54 % (n = 20)	9,09 % (n = 4)
Просоциальное поведение	61,40 % (n = 70)*	95,45 % (n = 42)	19,30 % (n = 22)*	0,00 % (n = 0)	19,30 % (n = 22)*	4,55 % (n = 2)
Общее число проблем	38,60 % (n = 44)*	84,09 % (n = 37)	4,39 % (n = 5)	2,27 % (n = 1)	57,02 % (n = 65)*	13,64 % (n = 6)

Примечание: \* – отличия между группами значимы ( $p < 0,05$ )

Несмотря на то, что по шкале «Эмоциональные проблемы» показатели отличались на уровне тенденций ( $\chi^2$  Пирсона составил 2,82700,  $p = 0,09$ ), удельный вес детей, имевших нормальные показатели был значимо выше в группе ДС (100 %,  $n = 44$ , против 93,86 %,  $n = 44$  – в группе ДР,  $\phi^* = 3,97$ ,  $p < 0,001$ ). По шкале «Проблемы с поведением» распределение показателей значимо отличалось ( $\chi^2$  Пирсона составил 22,7150,  $p < 0,0001$ ), при этом количество детей с нормальными показателями было значимо выше в группе контроля (26,32 %,  $n = 30$ , против 56,82 %,  $n = 25$  соответственно,  $\phi^* = 3,81$ ,  $p < 0,001$ ), а с отклонениями – в группе воспитанников домов ребенка (64,91 %,  $n = 74$ , против 22,73 %,  $n = 10$  соответственно,  $\phi^* = 5,38$ ,  $p < 0,001$ ).

По шкале «Гиперактивность» отмечались такие же изменения ( $\chi^2$  Пирсона = 29,5783,  $p < 0,0001$ ): значимое преобладание нормальных показателей среди детей из семей (32,46 %,  $n = 37$ , в группе ДР против 77,27 %,  $n = 34$ , в группе ДС,  $\phi^* = 6,23$ ,  $p < 0,001$ ) и отклоняющихся – среди институализированных детей (57,89 %,  $n = 66$ , и 11,36 %,  $n = 5$  соответственно,  $\phi^* = 5,67$ ,  $p < 0,001$ ). Следует особо отметить, что более половины всех обследованных воспитанников дома ребенка имели признаки гиперактивности. Данный феномен согласуется описанной в литературе высокой частотой СДВГ у институализированных детей [441].

Проблемы со сверстниками также чаще встречались среди воспитанников домов ребенка ( $\chi^2$  Пирсона = 19,8475,  $p < 0,0001$ ), причем нормальные показатели в этой группе отмечены почти в 2 раза реже, чем в группе контроля (47,37 %,  $n = 54$  в группе ДР и 86,36 %,  $n = 38$  в группе ДС,  $\phi^* = 6,19$ ,  $p < 0,001$ ), преимущественно – за счет большего удельного веса пограничных результатов (35,09 %,  $n = 40$ , 4,55 %,  $n = 2$ , в группах «ДР» и «ДС» соответственно,  $\phi^* = 3,53$ ,  $p < 0,001$ ). Такие изменения вполне объяснимы, учитывая строгую регламентированность и низкую инициативность внутригруппового общения. Кроме того, в литературе существуют данные о преимущественной направленности вектора общения на взрослых у детей, живущих в интернатных учреждениях [79; 462; 463].

Распределение по шкале «Просоциальное поведение» также значимо отличалось между группами ( $\chi^2$  Пирсона = 22,7150,  $p < 0,0001$ ), причем значимые отличия отмечены по всем градациям признака. Нормальные показатели выявлены у 95,45 % ( $n = 42$ ) детей из семей (в группе детей из домов ребенка – только в 61,40 % ( $n = 70$ ) случаев,  $\phi^* = 6,84$ ,  $p < 0,001$ ), в то время как пограничный результат и отклонения значимо чаще выявлялись среди институализированных детей (пограничный результат отмечен у 19,30 % ( $n = 22$ ) детей из группы «ДР» и не встречался в контрольной группе,  $\phi^* = 2,19$ ,  $p < 0,02$ ; отклонения – у 19,30 % ( $n = 22$ ) и 4,55 % ( $n = 2$ ) соответственно,  $\phi^* = 1,68$ ,  $p < 0,05$ ).

Общее число проблем также значимо отличалось между группами ( $\chi^2$  Пирсона = 26,4858,  $p < 0,0001$ ). Так, нормальные показатели более, чем в 2 раза чаще встречались в группе детей из семей (84,09 % ( $n = 37$ ), в то время как в группе в воспитанников домов ребенка только в 38,60 % ( $n = 44$ ) случаев,  $\phi^* = 6,79$ ,  $p < 0,001$ ). Частота встречаемости пограничных результатов значимо не отличалась, частота показателей, классифицируемых как отклонения, была в 4 раза выше в группе институализированных детей (57,02 % ( $n = 65$ ) и 13,64 % ( $n = 6$ ) соответственно в группах из домов ребенка и из семей,  $\phi^* = 5,3$ ,  $p < 0,001$ ).

Проведенный корреляционный анализ выявил ряд статистически значимых связей. Так, показатель тревожности, оцененный по методике Г. П. Лаврентьевой и Т. М. Титаренко [401], положительно коррелировал с ситуативной ( $\rho = 0,54$ ,  $p < 0,001$ )

и устойчивой ( $\rho = 0,50$ ,  $p < 0,001$ ) агрессивностью, последние два показателя также имели между собой прямую значимую зависимость ( $\rho = 0,62$ ,  $p < 0,001$ ).

Показатель ситуативной агрессивности имел обратную корреляционную связь с баллом по шкале «Гиперактивность» ССТ теста ( $\rho = -0,21$ ,  $p = 0,02$ ), что, по всей видимости, отражает разные сценарии стресс-обусловленного поведения: гиперактивный и агрессивный.

Закономерной, с нашей точки зрения, является положительная корреляционная связь между показателями теста «Выбери нужное лицо» Р. Тэмбла и соавт. [457] и баллами цветового теста ( $\rho = 0,41$ ,  $p < 0,001$ ). Кроме того, результаты, полученные по методике «Паровозик», положительно коррелировали с показателями шкал «Проблемы с поведением» ( $\rho = 0,21$ ,  $p = 0,02$ ) и «Гиперактивность» ( $\rho = 0,22$ ,  $p = 0,02$ ) ССТ теста. В то же время значения теста «Выбери нужное лицо» имели обратную зависимость с баллами по шкале «Эмоциональные проблемы» ССТ теста ( $\rho = -0,3$ ,  $p = 0,001$ ), что, по нашему мнению, объясняется вышеуказанной системной ошибкой, связанной с недостаточно глубокими знаниями об эмоциональном состоянии ребенка сотрудников, заполнявших анкеты.

Следует также отметить однонаправленность изменений, выявленных по результатам ССТ теста: показатели по шкале «Проблемы с поведением» положительно коррелировали с показателями шкал «Гиперактивность» ( $\rho = 0,45$ ,  $p < 0,001$ ) и «Проблемы со сверстниками» ( $\rho = 0,45$ ,  $p < 0,001$ ). В свою очередь, последние две шкалы также положительно коррелировали между собой ( $\rho = 0,33$ ,  $p < 0,001$ ). Баллы по шкале «Просоциальное поведение» были обратно зависимы с результатами по шкалам «Гиперактивность» ( $\rho = -0,44$ ,  $p < 0,001$ ) и «Проблемы со сверстниками» ( $\rho = -0,23$ ,  $p = 0,01$ ), что объясняется инверсивностью шкалы «Просоциальное поведение».

Таким образом, наши данные подтверждают мнение, что для воспитанников домов ребенка характерны повышенная тревожность и агрессивность, а также ряд поведенческих проблем. При этом, длительно сохраняющиеся отрицательные эмоции, воздействуя через лимбическую систему, запускают целый ряд



патологических процессов, влияя на регуляторные системы: вегетативную, нейроэндокринную, иммунную, приводя как к соматическим нарушениям, так и к задержке нервно-психического и физического развития. По данным Л. А. Пыхтиной и соавт. [337] благоприятное развитие ребенка связано исключительно с положительными эмоциями. В связи с этим, эмоциональные механизмы являются стимулами для так называемых основных психосоматических осей стресса (симпатических, парасимпатических, нейроэндокринных).

## ГЛАВА 5

### СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У ИНСТИТУАЛИЗИРОВАННЫХ ДОШКОЛЬНИКОВ

#### **5.1. Особенности функционирования вегетативной нервной системы, характерные для детей дошкольного возраста, лишенных материнской опеки**

Эмоции человека регулируются лимбической системой, включающей в себя миндалевидное тело, таламус, свод, обонятельную кору, гиппокамп, гипоталамус и поясную извилину. Диэнцефальные/переднемозговые лимбические центры более высокого уровня соединяются с центрами ВНС ствола мозга, модулируя работу сердечно-сосудистой, дыхательной и желудочно-кишечной систем. Миндалевидное тело представляет собой лимбический центр основной функцией которого является фиксация в памяти эмоций. Миндалевидное тело получает сенсорную информацию от таламуса и коры головного мозга. Ядра миндалевидного тела также связаны с корой головного мозга, гиппокампом, таламусом и стволом мозга. Центральное ядро участвует в реакциях ВНС. Гиппокамп важен для памяти, регуляции настроения и может при необходимости отключать реакцию на стресс.

Проявления хронического стресса связаны с увеличением объема миндалевидного тела, которое также приводит к расстройствам настроения и агрессии. Кроме того, хронический стресс сопровождается уменьшением объема в других лимбических структурах, таких как гиппокамп и префронтальная кора. Развитие депрессии, по всей видимости, обусловлены чрезмерной стимуляцией кортизолом миндалевидного тела с активацией гипоталамуса и ингибирующим действием на активность гиппокампа [464]. Нарушения в работе миндалевидного тела и лимбической системы могут проявляться в виде тревожных расстройств, высокая частота которых характерна для воспитанников домов ребенка (см. главу 4).

Эмоциональные и поведенческие нарушения, как уже было сказано, через лимбическую систему воздействуют на вегетативную и эндокринную регуляцию. Вызывая типичные адаптационные изменения, психоэмоциональный стрессор, воздействующий на институализированных детей, значительно отличается по результирующим последствиям. Воздействуя длительно и обладая безусловностью, при умеренной интенсивности, институализация и депривация приводят к низкоуровневой стимуляции стресс-реализующих систем, первой из них включается симпатoadреналовая. Такая «подпороговая» пролонгированная стимуляция СНС в итоге приводит к дисрегуляции вегетативной нервной системы и, в дальнейшем, формированию вегетативной дисфункции [465].

Учитывая многогранность влияния вегетативной нервной системы на деятельность различных органов и тканей, а также многоуровневость организации самой ВНС, изменения активности её звеньев являются весьма показательными и удобными для диагностики как общего уровня функционирования организма, так и состояний, предшествующих болезни.

До появления тех или иных проявлений заболевания происходит ряд изменений, не выявляемых клинически, однако являющихся необходимыми и закономерными этапами его патогенеза. И чем дольше происходят те или иные патологические процессы, тем более выраженными будут изменения прежде всего в регуляторных системах: нервной, эндокринной и иммунной.

Как и при любом другом виде стресса, при институализационно-депривационном воздействии можно ожидать у детей, воспитывающихся в закрытых коллективах, типичные изменения вариабельности сердечного ритма, характерные для стадий хронической стрессовой реакции. Однако, в доступной литературе информация по этому вопросу крайне скудна и противоречива. Часть авторов [282; 311; 325] отмечает рост симпатических влияний, другие [466–468] указывают на преобладание парасимпатического звена ВНС (особенно у детей с умственной отсталостью). О. Ю. Кочерова и соавт. [323] выявлено, что треть воспитанников домов ребенка и детских домов имеют дисбаланс парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы с недостаточностью последнего. Таким образом, изучение вегетативной регуляции

воспитанников домов ребенка, подвергающихся сочетанному хроническому стрессу, обусловленному материнской депривацией и институционализацией, является весьма актуальным.

Одним из способов оценки реакции на стресс, а также баланса звеньев вегетативной нервной системы при различных состояниях является метод определения вариабельности сердечного ритма (ВСР). Примененный математический аппарат и глубокий анализ полученных данных, предшествовавший введению кардиоинтервалографии в широкую практику, привели к созданию физиологически обоснованного, клинически подтвержденного метода, позволяющего оценивать и осознанно трактовать «функциональные» изменения систем регуляции, прежде всего – автономной (вегетативной) нервной системы. В настоящий момент именно система кровообращения рассматривается как индикатор адаптационных реакций. Сформирована теория многоконтурности регуляции деятельности сердца, что позволило определить физиологический смысл показателей ВСР.

Для выявления изменений в системе вегетативной регуляции институализированных детей нами была проведена запись кардиоинтервалограмм методом плетизмографии. Статистические показатели временного анализа вариабельности сердечного ритма в положении лежа, а также ряд индексов, рассчитанных с их помощью, отражены в Таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Статистические показатели ВСР в положении лежа у детей исследуемых групп

Показатель	Дети из домов ребенка (n = 114)	Дети из семей (n = 44)	p
Мода, с	0,56 ± 0,06 [Me = 0,55; 0,5–0,6]	0,6 ± 0,07 [Me = 0,6; 0,55–0,65]	0,000813
АМо, %	40,68 ± 11,79 [Me = 41,44; 31,6–49,8]	35,74 ± 10,57 [Me = 37,18; 30,6–41,95]	0,013772
ΔX, с	0,71 ± 0,35 [Me = 0,68; 0,4–1,0]	0,5 ± 0,34 [Me = 0,35; 0,25–0,65]	0,000568
SDNN, мс	139,88 ± 73,63 [Me = 121,56; 90,5–180,39]	95,18 ± 57,99 [Me = 78,5; 57,45–107,95]	0,000064

Показатель	Дети из домов ребенка (n = 114)	Дети из семей (n = 44)	p
RMSSD, мс	125,11 ± 70,51 [Me = 105,9; 79,88–165,96]	100,71 ± 62,54 [Me = 86,42; 52,9–133,47]	0,021326
pNN50, %	6,49 ± 4,26 [Me = 5,77; 2,77–10,3]	6,23 ± 4,1 [Me = 5,55; 3,4–10,08]	0,938161
ИИ, у. е.	84,62 ± 91,37 [Me = 57,35; 28,85–91,18]	100,72 ± 80,05 [Me = 79,99; 35,31–135,0]	0,091911
ИВР, у. е.	91,68 ± 92,68 [Me = 61,27; 35,11–101,67]	116,95 ± 89,98 [Me = 100,04; 41,48–158,54]	0,036204
ВПР, у. е.	3,83 ± 3,55 [Me = 2,78; 1,85–4,44]	5,17 ± 3,38 [Me = 4,58; 2,48–7,27]	0,003665
ПАПР, у. е.	74,28 ± 24,14 [Me = 74,95; 56,0–91,12]	61,1 ± 20,81 [Me = 61,94; 51,54–75,33]	0,002801
ВП, у. е.	6,58 ± 1,35 [Me = 6,46; 5,49–7,37]	6,91 ± 1,14 [Me = 6,81; 6,14–7,76]	0,130823

Показатель моды (наиболее часто встречающееся значение R–R), отражающий общий регуляторный уровень деятельности сердца, рядом авторов расценивающийся как отражение гуморальной регуляции [469], в группе институализированных дошкольников был значимо ниже, чем в контрольной группе ( $0,56 \pm 0,06$  [Me = 0,55; 0,5–0,6] с в группе «ДР» и  $0,6 \pm 0,07$  [Me = 0,6; 0,55–0,65] с в группе «ДС»,  $p = 0,0008$ ), что свидетельствует о более высокой частоте сердечных сокращений у детей, находящихся в условиях депривационного стресса. Более высокий уровень активности симпатического звена вегетативной нервной системы при этом подтверждается значимо более высокими значениями амплитуды моды (процент значений, соответствующих моде), составившей  $40,68 \pm 11,79$  [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 ( $p = 0,01$ ).

Показатель вариационного размаха, то есть разницы между максимальным и минимальным значением R–R, традиционно связывают с уровнем

парасимпатической активности. Важным, с нашей точки зрения, является однонаправленность его изменений с показателем  $AMo$ . В группе «ДР» вариационный размах составил  $0,71 \pm 0,35$  [ $Me = 0,68$ ;  $0,4-1,0$ ] с, а в группе «ДС» –  $0,5 \pm 0,34$  [ $Me = 0,35$ ;  $0,25-0,65$ ] с ( $p = 0,0006$ ), что свидетельствует о более высоком уровне активности парасимпатического звена ВНС.

Кроме показателя  $\Delta X$  оценивался еще ряд параметров, отражающих преимущественно вагусное влияние на сердечный ритм: SDNN, RMSSD и pNN50. RMSSD и pNN50 – наиболее распространенные параметры, основанные на интервальных различиях. Эти измерения отражают изменения вегетативного тонуса, которые преимущественно опосредованы блуждающим нервом. По сравнению с pNN50, RMSSD является более стабильным и предпочтительным для клинического использования [470]. SDNN, представляющий среднее квадратичное отклонение интервалов R–R, составил в группе воспитанников домов ребенка  $139,88 \pm 73,63$  [ $Me = 121,56$ ;  $90,5-180,39$ ] мс, а в контрольной группе –  $95,18 \pm 57,99$  [ $Me = 78,5$ ;  $57,45-107,95$ ] мс ( $p = 0,00006$ ). pNN50 (процент пар последовательных интервалов, отличающихся более, чем на 50 мс) значимо не отличался:  $6,49 \pm 4,26$  [ $Me = 5,77$ ;  $2,77-10,3$ ] % в группе институализированных детей и  $6,23 \pm 4,1$  [ $Me = 5,55$ ;  $3,4-10,08$ ] % – у их сверстников из семей ( $p = 0,94$ ). Показатель RMSSD подтвердил свою клиническую значимость, значимо отличаясь в большую сторону в группе воспитанников домов ребенка ( $125,11 \pm 70,51$  [ $Me = 105,9$ ;  $79,88-165,96$ ] мс против  $100,71 \pm 62,54$  [ $Me = 86,42$ ;  $52,9-133,47$ ] мс в группах «ДР» и «ДС» соответственно,  $p = 0,02$ ).

Коэффициент вариации, представляющий собой нормированную оценку среднего квадратичного отклонения, также был значимо выше в группе институализированных детей ( $25,49 \pm 13,74$  [ $Me = 21,5$ ;  $16,27-34,42$ ] %) по сравнению с группой детей из семей ( $15,88 \pm 9,6$  [ $Me = 11,81$ ;  $9,25-19,67$ ] %,  $p = 0,000009$ ), что дополнительно подтверждает высокую активность парасимпатического отдела ВНС. Следовательно, для воспитанников домов ребенка дошкольного возраста характерным можно считать высокую активность обоих звеньев ВНС.

Такое состояние, согласно классификации Е. В. Неудахина [393], отмечается в дебюте развития «синдрома вегетативной дистонии» (СВД): сонаправленное компенсаторное усиление активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС характеризует фазу напряженной адаптации.

В то же время при длительно текущем хроническом стрессе автономный контур регуляции сердечного ритма истощается и не способен обеспечивать необходимую вариативность. В этом случае требуется подключение центрального контура регуляции, гормональных механизмов, что сопровождается относительным уменьшением роли нервных механизмов в регуляции сердечного ритма. Если при повышении активности одного из отделов ВНС компенсаторное изменение другого отдела является однонаправленным, но недостаточным, наступает фаза относительной компенсации. При сохранении дальнейшей нагрузки, требующей повышенной активности одного из отделов вегетативной нервной системы, возникает его недостаточность, характеризующаяся противоположной направленностью изменений (вместо компенсаторного повышения активности второго отдела она снижается), отражая фазу декомпенсации.

О балансе между звеньями ВНС можно судить по значениям ряда индексов, рассчитываемых на основании базовых показателей КИГ. Наиболее используемым из них принято считать индекс напряжения, или стресс-индекс Р. М. Баевского, в числителе которого находится показатель, характеризующий симпатические влияния ( $AMo$ ), а в знаменателе –  $\Delta X$ , отражающий, как уже было сказано, парасимпатическую активность.

В группе институализированных детей ИН составил  $84,62 \pm 91,37$  [ $Me = 57,35$ ;  $28,85-91,18$ ] у. е., что было ниже, чем в группе детей из семей ( $100,72 \pm 80,05$  [ $Me = 79,99$ ;  $35,31-135,0$ ] у. е.), однако значимость отличий отмечалась лишь на уровне тенденции ( $p = 0,09$ ). Мы склонны расценивать данные отличия в рамках формирования вегетативной дистонии и трактовать как активацию обоих звеньев ВНС, больше – парасимпатического, что удерживает ИН в «нормальных» границах, однако ниже, чем у детей из семей.

Определение преобладающего звена ВНС принято проводить по величине ИН, отмечая, что чем он больше, тем больше активность СНС преобладает над

ПНС. Несмотря на то, что отличия между группами по распределению исходного вегетативного тонуса выявлены только на уровне тенденции ( $\chi^2$  Пирсона = 6,17477,  $p = 0,10$ ), отмечались определенные отличия при сравнении, проведенном между группами попарно. Эутония выявлена у 46,49 % воспитанников домов ребенка ( $n = 53$ ) и 36,36 % детей из семей ( $n = 16$ ), что не являлось статистически значимым отличием ( $\varphi^* = 1,25$ ,  $p > 0,05$ ). Также незначимо отличалась частота симпатикотонии, которую продемонстрировали 9 (7,89 %) воспитанников домов ребенка и 7 (15,91 %) детей из семей ( $\varphi^* = 0,91$ ,  $p > 0,05$ ), гиперсимпатикотонии (по С. В. Плахотниковой и соавт. [471] ИН выше 120 у.е. можно рассматривать как гиперсимпатикотонию), которая отмечена у 20 (17,54 %) детей из домов ребенка и 13 (29,55 %) детей из семей ( $\varphi^* = 1,39$ ,  $p > 0,05$ ), и ваготонии, встречавшейся у 32 (28,07 %) и 8 (18,18 %) детей в группах «ДР» и «ДС» соответственно ( $\varphi^* = 1,15$ ,  $p > 0,05$ ). Следовательно, на уровне тенденции, можно говорить о нарушенном балансе исходного вегетативного тонуса со смещением его в сторону ваготонии. В то же время, по данным Т. Ю. Логвиной [472], для детей 3–4 лет характерна нормотония в 40,5–40,7 % случаев (в зависимости от возраста), симпатикотония отмечается у 35,1–44,4 %, ваготония в возрасте трех лет не выявлена, а в 4–5 лет определялась только в 2,7–3,6 % случаев. Такие же изменения отмечены и для индекса вегетативного равновесия, составившего в группе воспитанников домов ребенка  $91,68 \pm 92,68$  [Me = 61,27; 35,11–101,67] у. е., а в группе детей из семей –  $116,95 \pm 89,98$  [Me = 100,04; 41,48–158,54] у. е. ( $p = 0,04$ ), подтвердив, таким образом, преобладание именно парасимпатического влияния.

Подобная тенденция отмечена и для вегетативного показателя ритма, который обратно пропорционален произведению моды на показатель вариационного размаха, отражая, таким образом, выраженность, прежде всего, парасимпатического компонента. ВПР составил в группе «ДР»  $3,83 \pm 3,55$  [Me = 2,78; 1,85–4,44] у. е., а в группе «ДС» –  $5,17 \pm 3,38$  [Me = 4,58; 2,48–7,27] у. е. ( $p = 0,004$ ). Поскольку данный индекс имеет обратную зависимость с величиной вариационного размаха, его меньшая величина свидетельствует о большем вагусном влиянии в группе институализированных дошкольников в сравнении с их сверстниками, воспитывающимися в семьях.



Показатель адекватности процессов регуляции, в свою очередь, отражает выраженность в большей степени симпатического влияния на сердечный ритм. Более высокий ПАПР в группе воспитанников домов ребенка ( $74,28 \pm 24,14$  [Me = 74,95; 56,0–91,12] у. е.) позволяет говорить также о высокой активности симпатического звена ВНС (в контрольной группе ПАПР составил  $61,1 \pm 20,81$  [Me = 61,94; 51,54–75,33] у. е.,  $p = 0,003$ ).

Таким образом, у детей дошкольного возраста, живущих в условиях домов ребенка, отмечается активация как симпатического, так и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы с преобладанием последнего, что соответствует фазе относительной компенсации по Е. В. Неудахину.

Весьма интересным, с нашей точки зрения, является вегетативный показатель (ВП), предложенный А. С. Бань и Г. М. Загородным [427], включающий парасимпатический (рNN50) и симпатический (АМо) показатели. Авторы предлагают использовать ВП для оценки общего функционального состояния. При этом, показатели менее 6 у. е. предлагается считать сниженным функциональным состоянием. Несмотря на то, что статистически значимых отличий по ВП в сравниваемых группах выявлено не было, так как он составил  $6,58 \pm 1,35$  [Me = 6,46; 5,49–7,37] у. е. и  $6,91 \pm 1,14$  [Me = 6,81; 6,14–7,76] у. е. в группах детей из домов ребенка и из семей соответственно ( $p = 0,13$ ), в группе воспитанников домов ребенка значимо чаще ( $\chi^2$  Пирсона = 4,69253,  $p = 0,03$ ) отмечались дети со сниженным функциональным состоянием (Рисунок 5.1).

Так, большинство детей имели удовлетворительное функциональное состояние, при котором влияние ПСНС уравнивается другими механизмами регуляции ритма (73 воспитанника дома ребенка (64,04 %) и 36 детей из семей, 81,82 %), в свою очередь сниженное функциональное состояние отмечено у 41 (35,96 %) ребенка из группы «ДР» и 8 (18,18 %) детей из группы «ДС», что отражало снижение функциональных резервов в группе институализированных детей.

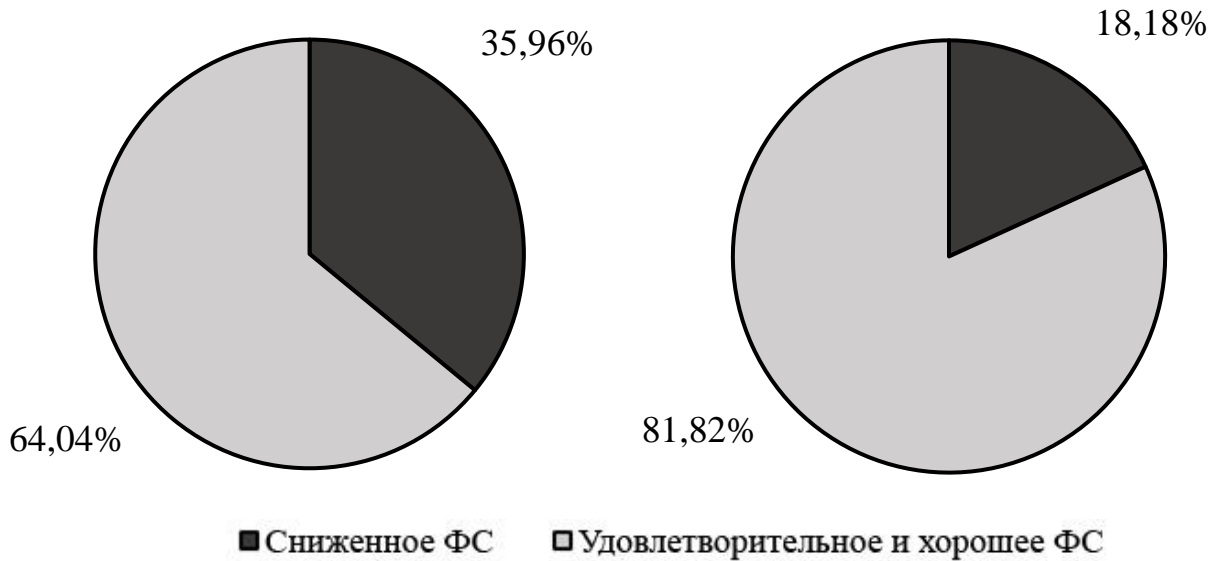


Рисунок 5.1 – Функциональное состояние (ФС) обследованных групп детей по результатам оценки вегетативного показателя

Более точным, с нашей точки зрения представляется оценка показателей variability ритма сердца при помощи метода, предложенного Е. А. Калюжным и соавт. [9], основанного на центильном подходе к оценке показателей КИГ. Данный метод является предпочтительным, так как центильные таблицы лучше отражают особенности распределения. Кроме того, авторы обосновали способ разделения понятий «дисфункция» и «дистония» для диагностики вариантов синдрома вегетативной дисфункции на основании «разбиения» вариационного ряда показателей КИГ ( $AMo$ ,  $Mo$  и  $\Delta X$ ) на три диапазона: типичный и два крайних, нетипичных для данной возрастной группы [473]. По соотношению крайних вариантов взаимодействия симпатического и парасимпатического отделов ВНС у детей (избыточное, недостаточное и нормальное) и их совместному влиянию на величину ИН, выделены вегетативная дисфункция (при содружественном увеличении или снижении каждого звена) и дистония (когда изменения звеньев разнонаправлены).

Результаты распределения показателей в обследованных группах отражены на Рисунке 5.2.

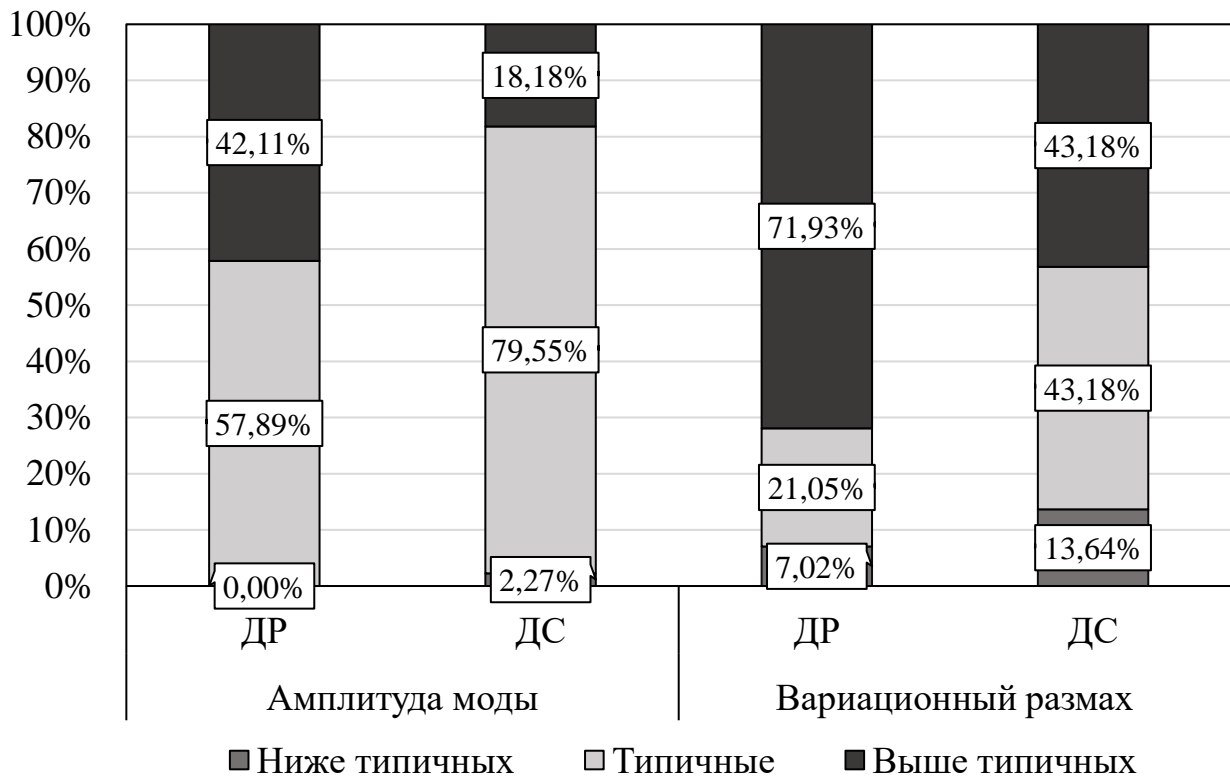


Рисунок 5.2 – Распределение показателей амплитуды моды и вариационного размаха у детей обследованных групп на типичный и нетипичные диапазоны для данной возрастной группы

Выявлено, что распределение по центильным коридорам в обследованных группах отличается как для АМо ( $\chi^2$  Пирсона = 10,0454,  $p = 0,007$ ), так и для  $\Delta X$  ( $\chi^2$  Пирсона = 11,3864,  $p = 0,003$ ). В то же время 79,55 % ( $n = 35$ ) детей из семей имеют типичные (от 10 до 90 центиля) показатели амплитуды моды, а 43,18 % ( $n = 19$ ) – вариационного размаха. В группе институализированных детей таких было соответственно, 57,89 % ( $n = 66$ ,  $\varphi^* = 3,41$ ,  $p < 0,001$ ) и 21,05 % ( $n = 24$ ,  $\varphi^* = 2,64$ ,  $p < 0,01$ ), причем значимых отличий по частоте АМо и  $\Delta X$ , оцененных как ниже типичных для данной возрастной группы, выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, основные отличия отмечены для показателей, превышавших 90-й центиль. В группе институализированных дошкольников амплитуда моды выше типичных для данной возрастной группы величин отмечалась в 2,3 раза чаще – у 42,11 % детей ( $n = 48$ ) против 18,18 % ( $n = 8$ ) в группе контроля ( $\varphi^* = 2,84$ ,  $p < 0,01$ ).

Вариационный размах превышал 90-й центиль у 71,93 % (n = 82) воспитанников домов ребенка и 43,18 % (n = 19) детей из семей ( $\varphi^* = 4,01, p < 0,001$ ).

Столь высокий удельный вес показателей, превышающих типичные для дошкольного возраста показатели, дает основание предположить высокую частоту нарушений вегетативной регуляции (дисфункции или дистонии). Оценка изменений исходного вегетативного тонуса, проведенная по вышеуказанной методике Е. А. Калюжного и соавт., подтвердила наше предположение (см. Рисунок 5.3).

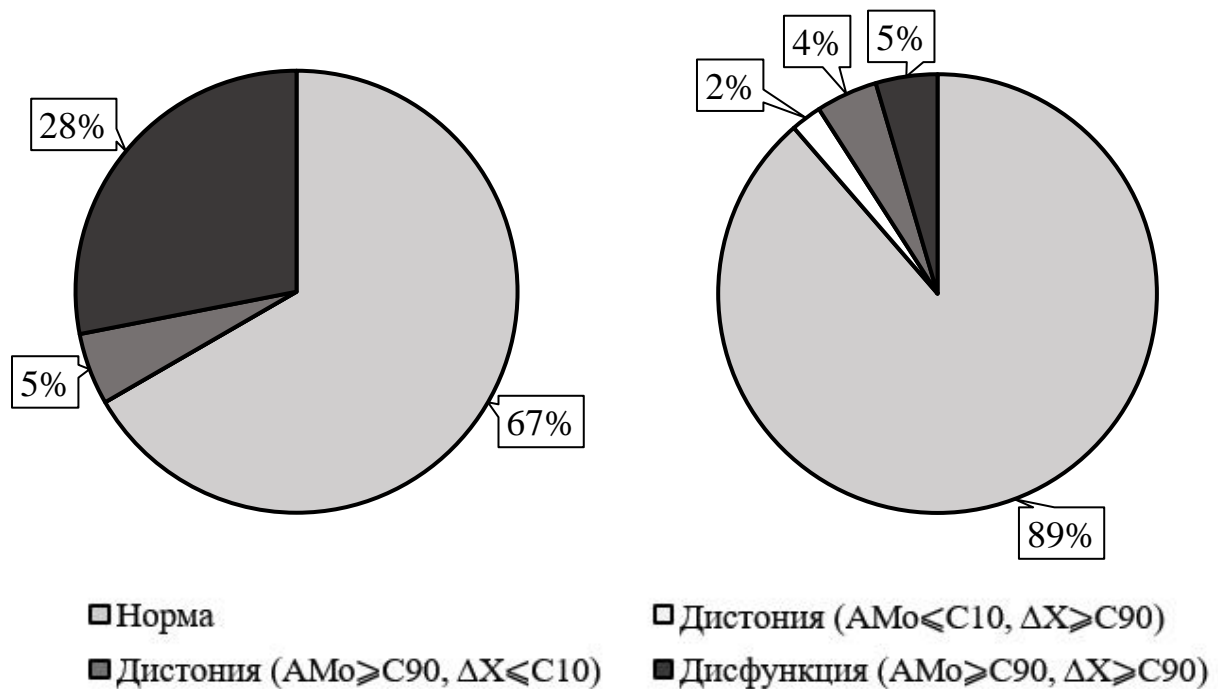


Рисунок 5.3 – Частота вегетативной дистонии и вегетативной дисфункции у детей обследованных групп

Критерий  $\chi^2$  Пирсона для распределения нарушений вегетативного тонуса обследованных групп составил 12,8929, при уровне значимости  $p = 0,005$ . При этом наиболее значимые отличия отмечаются, прежде всего, по частоте выявления вегетативной дисфункции с сочетанной активацией обоих звеньев ВНС, которая выявлена у 28,07 % (n = 32) воспитанников домов ребенка и только двух (4,55 %) детей из семей ( $\varphi^* = 2,69, p < 0,01$ ). В то же время 88,64 % (n = 39) детей контрольной группы имели нормальный исходный вегетативный тонус, что было значимо ( $\varphi^* = 4,05, p < 0,001$ ) выше, чем в группе детей из домов ребенка – 66,67 % (n = 76).

О взаимоотношениях между звеньями ВНС можно судить также по результатам спектрального анализа КИГ. Данный метод основан на выделении закономерностей, отражающих те или иные колебания (дыхание, изменение сосудистого тонуса, циркадные волны). Результаты спектрального анализа кардиоинтервалограмм обследованных групп детей представлен в Таблице 5.2.

Таблица 5.2 – Результаты спектрального анализа кардиоинтервалограмм у детей из домов ребенка и из семей

Показатель	Дети из домов ребенка (n = 114)	Дети из семей (n = 44)	p
VLF, мс <sup>2</sup>	1156,11 ± 2215,57 [Me = 772,67; 406,0–1048,62]	1150,15 ± 3508,87 [Me = 501,09; 204,44–686,18]	0,002766
LF, мс <sup>2</sup>	1729,81 ± 1255,33 [Me = 1350,5; 712,0–2435,0]	1432,8 ± 1264,2 [Me = 1143,65; 456,31–1838,17]	0,097266
HF, мс <sup>2</sup>	2822,26 ± 2800,51 [Me = 1767,54; 816,4–3785,74]	1876,17 ± 1875,53 [Me = 1246,68; 777,52–2209,15]	0,057090
LF/HF, у. е.	1,46 ± 2,46 [Me = 0,81; 0,38–1,43]	1,1 ± 0,72 [Me = 0,87; 0,6–1,55]	0,369182
LFn, у. е.	45,98 ± 21,29 [Me = 45,44; 29,89–60,22]	38,31 ± 14,97 [Me = 38,69; 28,83–47,51]	0,055094
HFn, у. е.	54,02 ± 21,29 [Me = 54,56; 39,78–70,11]	42,61 ± 17,15 [Me = 41,94; 30,03–52,74]	0,001208
Общая мощность (TP), мс <sup>2</sup>	5487,11 ± 3888,57 [Me = 5063,76; 2558,29–7421,76]	4191,19 ± 3274,02 [Me = 3432,2; 1878,08–4993,16]	0,038508

Полученные результаты подтверждают активизацию обоих звеньев ВНС. Так, мощность высокочастотных волн (HF), которые отражают влияние дыхательных колебаний на сердечный ритм и считаются показателем, имеющим в большей степени парасимпатическую природу, был в 1,5 раза выше в группе

воспитанников домов ребенка ( $2822,26 \pm 2800,51$  [Me = 1767,54; 816,4–3785,74]  $\text{мс}^2$ ) по сравнению с показателем детей из семей ( $1876,17 \pm 1875,53$  [Me = 1246,68; 777,52–2209,15]  $\text{мс}^2$ ), а мощность низкочастотных колебаний (LF) превышала показатель контрольной группы на 20,73 % ( $1729,81 \pm 1255,33$  [Me = 1350,5; 712,0–2435,0]  $\text{мс}^2$  в группе «ДР» и  $1432,8 \pm 1264,2$  [Me = 1143,65; 456,31–1838,17] в группе «ДС»), однако отличия были значимы лишь на уровне тенденций ( $p_{\text{HF}} = 0,057$ ,  $p_{\text{LF}} = 0,097$ ). Низкочастотные колебания связаны с дыхательной аритмией и совпадают по частоте с продолжительностью рефрактерного периода при стимуляции блуждающего нерва, поэтому их принято трактовать как мощность парасимпатических влияний. Дыхательные ядра и ядра блуждающих нервов находятся рядом в стволе мозга, что и является причиной модулирующего влияния первых на последние. Компонент LF модулируется как симпатической, так и парасимпатической нервной системой. В этом смысле его толкование более спорно. Некоторые ученые считают мощность НЧ, особенно выраженную в нормированных единицах, мерой симпатических модуляций [474].

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 симпатического и парасимпатического звеньев ВНС. В то же время о неадекватности предъявляемой нагрузки свидетельствует увеличение в 1,5 раза мощности волн очень низкой частоты (VLF), которая составила у институализированных детей  $1156,11 \pm 2215,57$  [Me = 772,67; 406,0–1048,62]  $\text{мс}^2$ , у их сверстников из семей – лишь  $1150,15 \pm 3508,87$  [Me = 501,09; 204,44–686,18]  $\text{мс}^2$  ( $p = 0,003$ ).

Волны очень низких частот связывают с деятельностью центрального контура регуляции: гипоталамических центров, терморегуляцией, гуморальными влияниями ренин-ангиотензиновой и альдостероновой систем, надсегментарных отделов симпатического звена ВНС. Есть данные, что VLF и HF являются чувствительными индикаторами управления метаболическими процессами и

показательны при энергодефицитных состояниях, что может свидетельствовать о высокой вероятности дистресса у воспитанников интернатных учреждений.

Общая мощность спектра отражает активность всех компонентов нейрогуморальной регуляции и имеет более высокие значения при преобладании ПСНС, а более низкие – при большей активности СНС. У дошкольников, живущих в домах ребенка, данный показатель был значимо ( $p = 0,04$ ) выше ( $5487,11 \pm 3888,57$  [Me = 5063,76; 2558,29–7421,76]  $\text{мс}^2$ ), чем у детей из семей ( $4191,19 \pm 3274,02$  [Me = 3432,2; 1878,08–4993,16]  $\text{мс}^2$ ), что дополнительно подтверждает более высокую активность парасимпатического отдела ВНС у институализированных детей.

Следует отметить, что дошкольный возраст является переходным периодом: начинает миелинизироваться блуждающий нерв, созревают центры парасимпатической иннервации, что приводит к более выраженному влиянию ПСНС на деятельность сердца и находит свое отражение в уменьшении ЧСС. В группе детей, живущих в состоянии стресса, связанного с отрывом от родителей и помещением в условия дома ребенка, можно было бы ожидать избыточную активность симпатического звена ВНС, что не подтвердилось в нашем исследовании. Мы можем трактовать данный феномен с разных позиций: как «привыкание» к условиям дома ребенка, недостаточную стимуляцию, и дефицит симпатических влияний, «истощение» СНС. Впрочем, отмечающееся сочетанное увеличение симпатических и парасимпатических показателей в большей степени подтверждает последний вариант, то есть формирование фазы относительной компенсации СВД по Е. В. Неудахину.

Кроме абсолютных и нормированных величин, для оценки баланса между звеньями ВНС принято использовать также процентное отношение мощностей волн и индексы, характеризующие вклад центрального контура регуляции и подкорковых структур в регуляцию сердечного ритма. Данные показатели, рассчитанные для детей изучаемых групп, отражены в Таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Относительные величины мощностей волн различных частот спектрального анализа КИГ и значения индексов централизации и активации подкорковых нервных центров у обследованных детей

Показатель	Дети из домов ребенка (n = 114)	Дети из семей (n = 44)	p
VLF, %	22,79 ± 12,62 [Me = 21,48; 13,09–26,81]	18,46 ± 11,47 [Me = 14,27; 9,82–24,13]	0,027991
LF, %	34,07 ± 14,55 [Me = 34,02; 23,73–44,27]	37,46 ± 12,26 [Me = 37,76; 31,37–44,]	0,124049
HF, %	43,14 ± 20,47 [Me = 41,33; 29,74–56,83]	44,09 ± 16,35 [Me = 46,79; 30,9–53,06]	0,775566
ИЦ, у. е.	7,57 ± 10,29 [Me = 3,96; 2,85–9,74]	7,43 ± 7,35 [Me = 6,01; 2,68–9,21]	0,476597
ИАП, у. е.	1,13 ± 2,1 [Me = 0,48; 0,18–0,8]	0,68 ± 0,87 [Me = 0,31; 0,19–0,68]	0,418653
ИАПЦ, у. е.	3,04 ± 6,36 [Me = 1,68; 1,19–3,06]	2,2 ± 1,36 [Me = 1,64; 1,23–3,27]	0,862950

Значимых отличий по удельному весу волн низких и высоких частот в группах «ДР» и «ДС» не выявлено (LF, % составил 34,07 ± 14,55 [Me = 34,02; 23,73–44,27] % и 37,46 ± 12,26 [Me = 37,76; 31,37–44,] % соответственно, p = 0,12; HF, % – 43,14 ± 20,47 [Me = 41,33; 29,74–56,83] % и 44,09 ± 16,35 [Me = 46,79; 30,9–53,06] % соответственно, p = 0,78). В то же время, доля спектра, приходящаяся на волны очень низких частот (VLF, %), была значимо выше в группе институализированных детей (22,79 ± 12,62 [Me = 21,48; 13,09–26,81] %) по сравнению с показателем группы контроля (18,46 ± 11,47 [Me = 14,27; 9,82–24,13] %, p = 0,03), что свидетельствовало о подключении центрального контура регуляции и гуморальных регуляторных механизмов для обеспечения адаптации детей к воздействиям институционализации. Однако, данные изменения не имеют выраженного, хронического течения, представляют собой фазу относительной компенсации, что подтверждается отсутствием значимых отличий в величинах ИЦ, ИАП, ИАПЦ (p > 0,05 во всех случаях). Вышеуказанные изменения ВСР отражены на Рисунке 5.4.



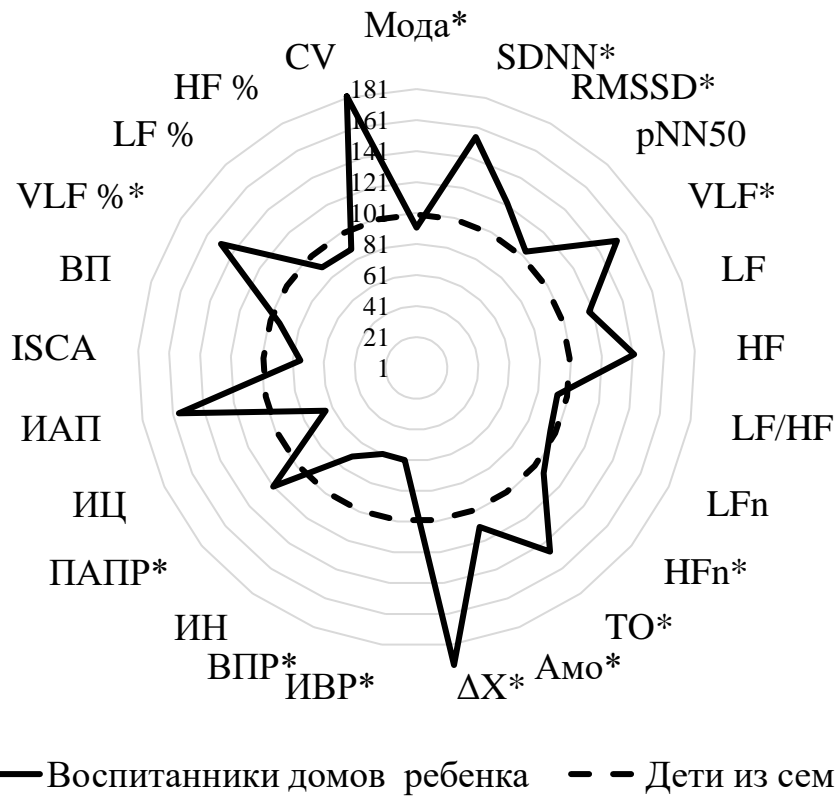
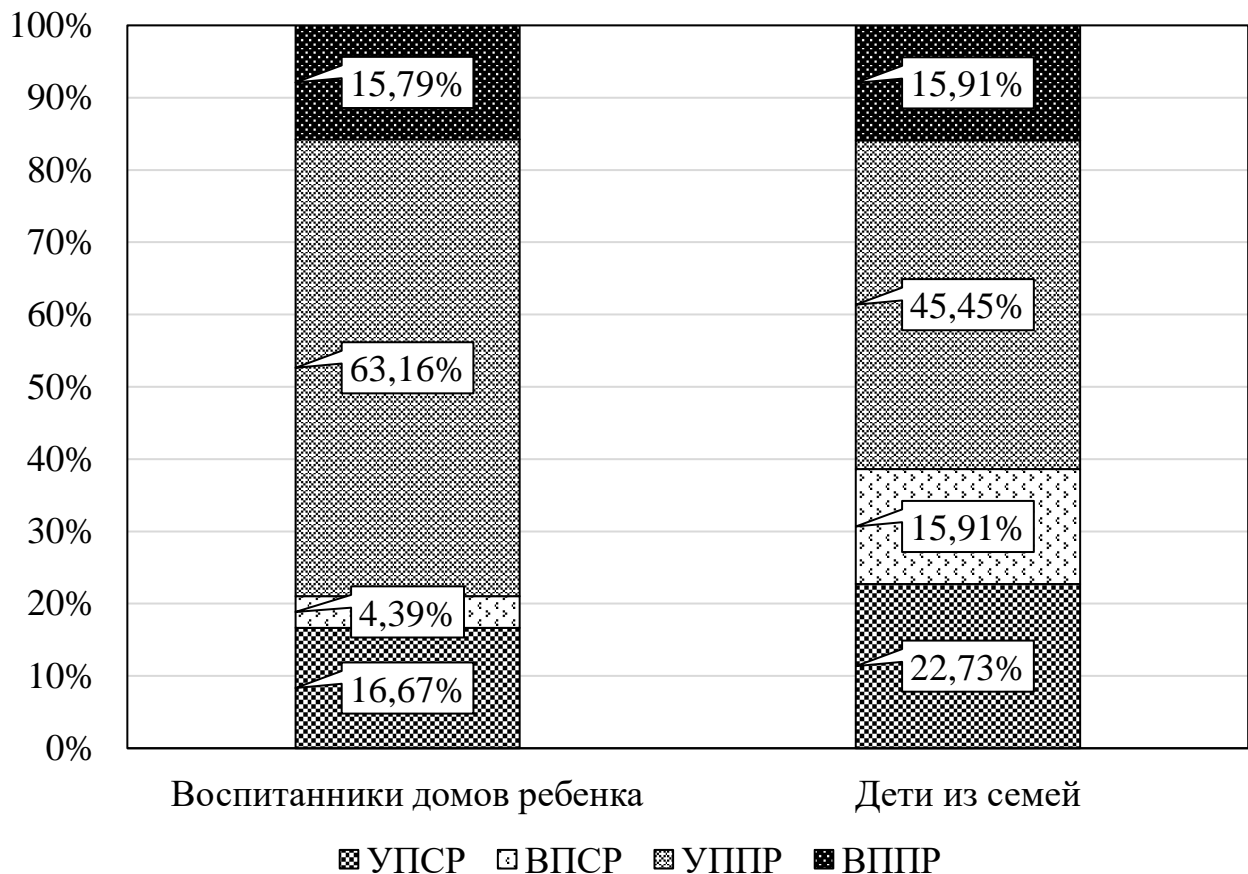


Рисунок 5.4 – Отличия variability сердечного ритма у детей обследованных групп (\* –  $p < 0,05$ )

О балансе между звеньями вегетативной нервной системы можно также судить по соотношению показателя индекса централизации (стресс-индекса) и мощности волн очень низкой частоты (VLF). Методика, разработанная Н. И. Шлык [326], предполагает определение ведущего звена вегетативной регуляции и выраженности его влияния. Распределение по группам функционального состояния регуляторных систем организма по Н. И. Шлык отражено на Рисунке 5.5.

Проведенный статистический анализ выявил значимые отличия между обследованными группами ( $\chi^2$  Пирсона = 7,89467,  $p = 0,048$ ), причем доли детей, относящиеся к группам с выраженным преобладанием парасимпатической регуляции (ВППР), выраженным преобладанием симпатической регуляции (ВПСР) и умеренным преобладанием симпатической регуляции (УПСР), между собой значимо не отличались. Так, к группе ВППР относилось 18 воспитанников домов ребенка (15,79 %) и 7 детей из семей (15,91 %), к группе ВПСР – 4,39 % ( $n = 5$ ) и 15,91 % ( $n = 7$ ), а к группе УПСР – 16,67% ( $n = 19$ ) и 22,73 % ( $n = 10$ ) детей соответственно ( $p > 0,05$ , причем для ВПСР  $0,05 < p < 0,1$ ). Отличия между

группами, таким образом, были обусловлены более высокой частотой умеренного преобладания парасимпатической регуляции, частота встречаемости которой была в 1,4 раза выше в группе детей из домов ребенка: 63,16 % (n = 72) против 45,45 % (n = 20) в контрольной группе ( $\varphi^* = 2,39, p < 0,01$ ).



Примечание:

УПСР – умеренное преобладание симпатической регуляции, ВПСР – выраженное преобладание симпатической регуляции, УППР – умеренное преобладание парасимпатической регуляции, ВППР – выраженное преобладание парасимпатической регуляции

Рисунок 5.5 – Распределение детей по функциональному состоянию регуляторных систем

Такие изменения могут иметь двойственную природу: 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 несут эмоциональной окраски).

Вегетативный тонус позволяет оценить лишь общий, «фоновый» уровень работы вегетативной нервной системы. Для понимания ее возможностей к адаптации, функционального резерва более подходящим показателем является вегетативная реактивность, которую также можно оценить по показателям вариабельности сердечного ритма – по уровню изменений баланса между звеньями ВНС при проведении клиноортостатической пробы (КОП) [475]. Переход из горизонтального положения к вертикальному уменьшает венозный возврат почти на 20 % и вызывает увеличение барорецепторной импульсации с повышением уровня симпатического влияния на сердце для стабилизации минутного объема крови. Поскольку растет симпатическая составляющая, закономерно увеличивается индекс напряжения. По выраженности этого увеличения можно судить об адекватности реакции вегетативной нервной системы на нагрузки. Так, избыточные изменения ИН при переходе из положения лежа (ИН1) в вертикальное положение (ИН2) принято расценивать как гиперсимапатикотоническую вегетативную реактивность, недостаточные – как асимпатикотоническую реактивность. Следовательно, вегетативная реактивность отражает функциональные резервы, способность ребенка реагировать на изменяющиеся условия. В норме происходит активизация симпатического звена вегетативной нервной системы с соответствующими изменениями на кардиоинтервалограмме: увеличение стресс-индекса, падение общей мощности спектра не только за счет снижения мощности высокочастотного компонента, но и посредством одновременного относительного роста очень низкочастотных (VLF) и низкочастотных (LF) волн, что приводит к увеличению отношения LF/HF.

Полученные нами данные позволяют говорить о выраженном снижении функциональных резервов у институализированных детей. Отличия между группами по распределению вариантов ВР были статистически значимы ( $\chi^2$

Пирсона = 14,9041,  $p = 0,0006$ ). И если у детей из семей преобладал нормотонический вариант, который имели 43,18 % ( $n = 19$ ), то в группе детей, лишенных родительской опеки, он занимал второе место, не отличаясь, впрочем, по частоте встречаемости (44,73 %,  $n = 51$ ,  $p > 0,05$ ). Об истощении регуляторных механизмов свидетельствует тот факт, что более половины воспитанников домов ребенка продемонстрировали асимпатикотонический вариант вегетативной реактивности (51,75 %,  $n = 59$ ), в то время как в группе контроля такой ответ на ортостаз выявлен только в 36,36 % случаев ( $n = 16$ ), что значимо ниже ( $\varphi^* = 1,94$ ,  $p < 0,03$ ). 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 соответственно,  $\varphi^* = 3,90$ ,  $p < 0,001$ ).

При этом в группе воспитанников домов ребенка отмечено значимое увеличение парасимпатических показателей: вариационного размаха (с  $0,71 \pm 0,35$  [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 (с  $139,88 \pm 73,63$  [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 (с  $125,11 \pm 70,51$  [Me = 105,9; 79,88–165,96] с до  $168,38 \pm 83,69$  [Me = 163,24; 96,4–243,6] мс,  $p = 0,00008$ ), а также значимое снижение ИВР, свидетельствующее о смещении баланса в сторону ПСНС (с  $91,68 \pm 92,68$  [Me = 61,27; 35,11–101,67] у. е. до  $59,65 \pm 61,31$  [Me = 42,28; 27,04–71,17] у. е.,  $p = 0,02$ ).

Значимых изменений волновых характеристик КИГ отмечено не было, однако следует отметить рост показателя VLF (с  $1156,11 \pm 2215,57$  [Me = 772,67; 406,0–1048,62] мс<sup>2</sup> до  $1466,17 \pm 1341,7$  [Me = 1105,47; 412,4–2345,16] мс<sup>2</sup>), уровень значимости изменений которого достиг 0,06. Следует отметить, что высокий уровень VLF в горизонтальном положении, вероятно, несколько исказил результат, зависив исходный уровень и соответственно, уменьшив диапазон возможных изменений. Вклад волн различных частот в результате вертикализации значимо не изменился: увеличились доли спектра, представленный волнами очень низких (с

22,79 ± 12,62 [Me = 21,48; 13,09–26,81] % до 23,84 ± 11,2 [Me = 21,3; 16,69–27,54] %,  $p = 0,71$ ) и высоких (с 43,14 ± 20,47 [Me = 41,33; 29,74–56,83] % до 45,94 ± 18,36 [Me = 47,03; 32,16–58,5] %,  $p = 0,13$ ) частот, а вклад низкочастотных волн, напротив, несколько уменьшился – с 34,07 ± 14,55 [Me = 34,02; 23,73–44,27] % до 30,22 ± 15,13 [Me = 29,29; 21,66–37,03] % ( $p = 0,26$ ). Также значимо не изменились значения индекса централизации (7,57 ± 10,29 [Me = 3,96; 2,85–9,74] у. е. в положении лежа и – 4,02 ± 2,12 [Me = 3,7; 2,63–4,99] у. е. в положении сидя,  $p = 0,09$ ) и индекса активации подкорковых нервных центров, ИАП (1,13 ± 2,1 [Me = 0,48; 0,18–0,8] у. е. в покое и 0,77 ± 0,95 [Me = 0,46; 0,29–0,94] у. е. – после нагрузки,  $p = 0,26$ ). Индекс ИАПЦ (ISCA), также отражающий степень активности подкорковых нервных центров, то есть центрального контура регуляции, значимо снизился (с 3,04 ± 6,36 [Me = 1,68; 1,19–3,06] у. е. до 1,5 ± 1,0 [Me = 1,23; 0,81–1,93] у. е.,  $p = 0,003$ ). Поскольку данный индекс представляет собой отношение мощности низкочастотных колебаний к мощности волн очень низких частот, его уменьшение свидетельствует об увеличении вклада последних, то есть о централизации управления сердечным ритмом и является подтверждением избыточности нагрузки на вегетативную нервную систему.

Вертикализация в норме увеличивает нагрузку на симпатический отдел ВНС, следовательно, нарастание показателя, отражающего активность парасимпатического отдела, говорит о нетипичной реакции на ортостаз – вместо увеличения тонуса СНС у воспитанников домов ребенка происходит активация вагусной импульсации. По всей видимости избыточная стресс-обусловленная стимуляция симпатического отдела сменяется его атонией при нагрузке, отражая, таким образом, фазу декомпенсации. Также о неадекватной реакции на ортопробу свидетельствует повышение общей мощности спектра (с 5487,11 ± 3888,57 [Me = 5063,76; 2558,29–7421,76] мс<sup>2</sup> до 7048,26 ± 5566,66 [Me = 6364,27; 1979,71–11502,52] мс<sup>2</sup>,  $p = 0,3$ ), сопровождавшееся увеличением мощности волн очень низкой частоты, что подтверждает подключение центрального контура регуляции.

Данные изменения согласуются с фазовой структурой развития синдрома вегетативной дистонии, отраженной в работах Е. В. Неудахина [205; 393]. Так, если

изменения симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы однонаправленны, но одно из звеньев усиливает свою активность в меньшей степени, это расценивается как фаза относительной компенсации, если изменения становятся разнонаправленными – как фаза декомпенсации. Данный подход основан на понимании взаимодействия звеньев вегетативной нервной системы не по принципу антагонизма, а по принципу альтернативного взаимодействия. Исходя из вышесказанного, изменения полученные в группе институализированных детей, исходный вегетативный тонус которых преимущественно тяготеет к ваготонии, а при нагрузке (КОП) влияние ПНС еще более усиливается, в то время как активность СНС увеличивается в меньшей степени или снижается (асимпатикотонический вариант ВР выявлен у 51,75 % детей), можно говорить о выраженном дисбалансе в вегетативной регуляции и, возможно, о переходе из фазы относительной компенсации в фазу декомпенсации, то есть развитии дистресса. Более высокий удельный вес VLF при этом свидетельствует об энергодефицитном состоянии, требующем особого внимания и угрожающего развитием дистресса.

Столь выраженные изменения вегетативного тонуса подтверждают предположение о выраженном влиянии материнской депривации, хронического психоэмоционального стрессора, на все регуляторные системы организма и вегетативную нервную систему в том числе.

Для выявления возможных связей между вегетативной регуляцией и психоэмоциональным состоянием институализированных детей рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена. Общее число проблем, выявленное при помощи ССТ теста, положительно значимо ( $p < 0,05$ ) коррелировало с такими показателями КИГ, как SDNN ( $\rho = 0,27$ ), LF ( $\rho = 0,18$ ), HF ( $\rho = 0,22$ ), HF, % ( $\rho = 0,19$ ), общей мощностью спектра ( $\rho = 0,19$ ) и коэффициентом вариации ( $\rho = 0,23$ ), что свидетельствует о возрастании количества поведенческих проблем у детей при смещении вегетативного баланса в парасимпатическую сторону. В то же время однонаправленность данного показателя с индексами централизации ( $\rho = 0,26$ ) и ISCA ( $\rho = 0,19$ ) и обратная зависимость с ИАП ( $\rho = -0,27$ ) позволяет

говорить о положительном влиянии СНС на поведение воспитанников домов ребенка. Впрочем, увеличение VLF, % приводит к обратному эффекту – уменьшению общего числа проблем ( $\rho = -0,25$ ), что, вероятно, свидетельствует о напряжении адаптационных систем у части детей для управления поведением за счет подключения центрального контура регуляции.

Определенный интерес представляет также взаимосвязь показателей ВСР с поведенческими проблемами, оцениваемыми по разным шкалам ССТ. Так, уровень показателя гиперактивности обратно коррелировал с LFn ( $\rho = -0,20$ ), LF/HF ( $\rho = -0,22$ ), но положительно – с HF ( $\rho = 0,24$ ), HF, % ( $\rho = 0,26$ ) и HFn ( $\rho = 0,20$ ), а также с ИЦ ( $\rho = 0,29$ ) и ISCA ( $\rho = 0,26$ ). Обратная корреляция с ИАП также подтверждает значительное влияние парасимпатки на формирование гиперактивности детей ( $\rho = -0,32$ ). Такая же направленность связей отмечалась для шкалы одноранговых взаимодействий: положительные корреляции отмечены для общей мощности спектра ( $\rho = 0,20$ ), вариационного размаха ( $\rho = 0,20$ ), индекса централизации ( $\rho = 0,20$ ) и коэффициента вариации ( $\rho = 0,28$ ). Обратная зависимость выявлена для показателя проблем взаимодействия со сверстниками с VLF, % ( $\rho = -0,26$ ), что отражает необходимость подключения центральных регуляторных механизмов для формирования адекватного взаимодействия со сверстниками.

Просоциальная шкала, в свою очередь, имеет обратную градацию, поэтому отрицательный коэффициент корреляции ( $\rho = -0,25$ ) с величиной вариационного размаха и положительный – с ИВР ( $\rho = 0,25$ ) мы считаем отражением угнетающего влияния избыточной парасимпатической активности на эмпатичность институализированных детей.

Результаты теста тревожности «Выбери нужное лицо» Р. Тэмбла и соавт. положительно коррелировали с показателем RMSSD ( $\rho = 0,23$ ), отражая отрицательное влияние избыточной активности ПСНС на психоэмоциональное состояние институализированных детей. Баллы по цветовой методике «Паровозик» значимо не коррелировали с показателями КИГ.

Уровень тревожности, оцененный по методике Г. П. Лаврентьевой и Т. М. Титаренко, был обратно пропорционален мощности низкочастотных

колебаний ( $\rho = -0,33$ ) что закономерно, учитывая роль симпатического отдела ВНС в развитии тревожности. Также отрицательная корреляция отмечена для LF с уровнями ситуативной ( $\rho = -0,42$ ) и устойчивой агрессивности ( $\rho = -0,20$ ). В то же время отрицательные зависимости общей мощности спектра с уровнями тревожности ( $\rho = -0,21$ ), ситуативной ( $\rho = -0,41$ ) и устойчивой агрессивности ( $\rho = -0,25$ ), по нашему мнению, отражают дисбаланс вегетативной регуляции и формирование фазы относительной компенсации СВД по Е. В. Неудахину.

Таким образом, для воспитанников домов ребенка характерен высокий уровень вегетативной дисфункции с преобладающим влиянием парасимпатического звена ВНС и асимпатикотонической реакцией при КОП, что следует расценивать как переход от стадии относительной компенсации к декомпенсации СВД. Выявленные корреляционные связи подтверждают негативное влияние избыточной активности ПСНС (и недостаточное – СНС) на психоэмоциональное состояние и поведенческие особенности этой группы детей, что соответствует поливагальной теории С. Порджеса [476], постулирующей, что модуляция вагусной импульсации контролирует социальные реакции и что широкий спектр нейropsychиатрических расстройств может быть связан с нарушением баланса блуждающего нерва либо с недостаточным его тонусом, либо с чрезмерной его реактивностью.

## **5.2. Нарушения сна, характерные для детей живущих в закрытых коллективах**

Одним из процессов, отражающих адекватность функционирования регуляторных систем и обеспечивающих мобилизацию требуемых ресурсов, является сон. Именно в периоды отдыха происходит наиболее интенсивный рост и развитие ребенка: линейный рост костей, формирование устойчивых межнейрональных связей, процессы наилучшего обучения и запоминания, которые наиболее активны во сне – состоянии, которое, согласно современным представлениям, является не просто периодом бездействия. Наоборот – это время



наиболее активной переработки информации, восстановления состояния органов и систем и перенастройки их в соответствии с опытом, полученным в состоянии бодрствования.

В этой связи, учитывая высокую активность процессов, протекающих у детей раннего и дошкольного возрастов, именно полноценный отдых является критически важным. Нарушения как продолжительности, так и качества сна являются предикторами возникновения множества патологических состояний. С другой стороны, диссомнии могут быть признаками различных нарушений здоровья, часто – еще на доклиническом уровне. Нередко возникает порочный круг: болезнь вызывает нарушения сна, которые, в свою очередь, усугубляют течение основного заболевания.

Материнская депривация и институционализация нарушают баланс регуляторных систем и закономерно могут проявляться нарушениями сна. Данные о частоте диссомний у воспитанников домов ребенка также противоречивы: так, Е. А. Воробьевой [290] установлено, что у половины детей, воспитывающихся в семье, и у большинства воспитанников домов ребенка отсутствовали нарушения сна (47,9 % и 60,0 %, соответственно), нарушения засыпания отмечены в 1,4 раза чаще (38,7 % против 27,8 %) у детей, воспитывающихся в семье, при этом нарушения сна выявлены в обеих группах примерно с одинаковой частотой (13,4 % и 12,2 %). Автор объясняет это строгим режимом, который вынуждены соблюдать воспитанники домов ребенка, и который, в то же время, может уменьшать вероятность обнаружения изменений. С другой стороны, М. К. Abou-Khadra [332] выявила проблемы со сном у большинства институционализированных детей.

Выявленные изменения в психоэмоциональном статусе, а также нарушения вегетативной регуляции, отмеченные в группе воспитанников домов ребенка, могут быть причиной нарушений сна в этой группе детей. С другой стороны, для воспитанников домов ребенка характерен четкий режим дня и малое количество эмоционально окрашенных эпизодов, что способствует более спокойному засыпанию. То есть дети из домов ребенка находятся как под воздействием

факторов, нарушающих сон, так и факторов, способствующих ему, что потребовало более глубокого изучения.

При сравнении институализированных детей и их сверстников, воспитывавшихся в семьях, был выявлен ряд значимых отличий по показателям качества сна, оцененных с помощью русскоязычной версии опросника Children's Sleep Habits Questionnaire. Результаты опроса сотрудников, работавших с детьми в домах ребенка, и родителей детей из семей представлены в Таблице 5.4.

Таблица 5.4 – Показатели качества сна институализированных детей и детей из семей

Показатель	Дети из домов ребенка (n = 114)	Дети из семей (n = 44)	p
Суммарный показатель проблем со сном	46,41 ± 6,39 [Me = 47; 40–52]	46,25 ± 7,44 [Me = 45; 42–48,5]	0,622277
Дневная сонливость	9,7 ± 2,14 [Me = 8; 8–12]	11,5 ± 3,07 [Me = 11; 9–14]	0,000209
Нарушения дыхания во время сна	3,39 ± 0,49 [Me = 3; 3–4]	3,5 ± 1,13 [Me = 3; 3–3,5]	0,418654
Парасомнии	9,1 ± 2,28 [Me = 8; 7–12]	8,43 ± 2,45 [Me = 7,5; 7–9]	0,142056
Тревожность сна	5,01 ± 0,91 [Me = 5; 4–6]	6,3 ± 1,77 [Me = 6; 5–8]	0,000008
Продолжительность сна	4,74 ± 1,99 [Me = 5; 3–7]	3,48 ± 0,95 [Me = 3; 3–3,5]	0,000918
Ночные пробуждения	4,37 ± 1,27 [Me = 5; 3–5]	4,09 ± 1,44 [Me = 3,5; 3–5]	0,136864
Задержка наступления сна	2,01 ± 0,9 [Me = 2; 1–3]	1,39 ± 0,58 [Me = 1; 1–2]	0,000272
Сопротивление укладыванию	8,69 ± 1,19 [Me = 9; 8–10]	10,68 ± 2,86 [Me = 10; 8–13]	0,000249

Как видно из Таблицы 5.4, 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 [290].

И если суммарное количество проблем со сном практически не отличалось, то показатели продолжительности сна и задержки засыпания были значимо выше в группе институализированных дошкольников.

Оценка продолжительности сна (в данном случае учитывается не математическая разница между временем укладывания и временем подъема, а субъективная оценка сотрудником достаточности сна для ребенка) 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] – в группе 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 ( $p = 0,0003$ ).

В то же время, у воспитанников домов ребенка значимо ниже показатели дневной сонливости ( $9,7 \pm 2,14$ [Me = 8; 8–12] балла в группе «ДР» и  $11,5 \pm 3,07$ [Me = 11; 9–14] балла в группе «ДС»,  $p = 0,0002$ ), тревожности сна ( $5,01 \pm 0,91$ [Me = 5; 4–6] и  $6,3 \pm 1,77$ [Me = 6; 5–8] балла соответственно,  $p = 0,000008$ ) и сопротивления укладыванию ( $8,69 \pm 1,19$ [Me = 9; 8–10] и  $10,68 \pm 2,86$ [Me = 10; 8–13] балла соответственно,  $p = 0,0002$ ), что, по нашему мнению, связано с четким режимом дня. Таким образом, дети из семей имеют бóльшую склонность к сопротивлению укладыванию, впрочем, у воспитанников домов ребенка данный процесс жестко регламентирован, а такой произвольный процесс, как засыпание, значительно в большей степени нарушен в группе институализированных детей и отражает сниженную латентность сна – дети дольше засыпают, что, вероятно, связано с более низкими уровнями вечернего мелатонина.

Также с нарушенным ритмом синтеза мелатонина может быть связана более низкая продолжительность сна в группе детей, лишенных родительской опеки, а меньшая тревожность сна, по всей видимости, обусловлена сенсорной и

эмоциональной депривацией, которая нередко воздействует на детей из домов ребенка.

Такие показатели как нарушения дыхания во время сна ( $3,39 \pm 0,49$ [Me = 3; 3–4] и  $3,5 \pm 1,13$ [Me = 3; 3–3,5] балла, соответственно), парасомнии ( $9,1 \pm 2,28$ [Me = 8; 7–12] и  $8,43 \pm 2,45$ [Me = 7,5; 7–9] балла, соответственно) и ночные пробуждения ( $4,37 \pm 1,27$ [Me = 5; 3–5] и  $4,09 \pm 1,44$ [Me = 3,5; 3–5] балла, соответственно) несколько чаще встречались в группе воспитанников домов ребенка, однако, отличия по этим шкалам не достигли требуемого уровня статистической значимости ( $p > 0,05$  во всех случаях).

Кроме стандартной описательной статистики автором перевода создана центильная таблица, полученная на большом количестве детей, что позволяет выделить высокие значения полученных результатов относительно общей популяции.

Так, из 114 воспитанников домов ребенка 26,32 % ( $n = 30$ ) имели величину суммарных нарушений сна выше 90 центиля, а в группе контроля таких детей было только 15,91 % ( $n = 7$ ), что, впрочем, не было статистически значимо ( $\chi^2 = 1,91714$ ,  $p = 0,17$ ).

Полученные данные продемонстрировали, что изменения одних показателей «маскируют» проблемы по другим направлениям. Так, среди детей из семей 43,18 % детей ( $n = 19$ ) имели показатель равный или выше 90 центиля по шкале «Соппротивление укладыванию» (что объяснимо просмотром телевизора и играми на смартфонах и планшетах в вечернее время), в то время как среди институализированных детей таких не выявлено ( $\chi^2 = 55,9562$ ,  $p < 0,0001$ ). По шкале «Задержка наступления сна», наоборот, показатель выше 90 центиля имели 40,35 % ( $n = 46$ ) институализированных детей и только двое (4,55 %) представителей контрольной группы ( $\chi^2 = 19,2432$ ,  $p = 0,000012$ ). Такие же отличия выявлены и для шкалы «Ночные пробуждения», результаты который можно считать высокими у 52,63 % ( $n = 60$ ) детей из домов ребенка и 29,55 % ( $n = 13$ ) детей из семей ( $\chi^2 = 6,80730$ ,  $p = 0,009$ ). По шкале «Продолжительность сна» частота встречаемости высокого показателя среди детей, лишенных

материнской опеки (43,86 %,  $n = 50$ ), почти в 10 раз превысила таковую в группе из семей (4,55 %,  $n = 2$ ). Для данной шкалы  $\chi^2$  составил 22,2231 ( $p = 0,000002$ ). Показатель парасомний выше С90 также значимо чаще ( $\chi^2 = 5,54367$ ,  $p = 0,019$ ) встречался в группе воспитанников домов ребенка (37,72 %,  $n = 43$ ), чем у детей из семей (18,18 %,  $n = 8$ ), а частота высоких (выше 90 центиля) показателей по шкале «Тревожность сна» была несколько выше у детей из семей (0 % и 4,55 % ( $n = 2$ ) в группах «ДР» и «ДС» соответственно,  $\chi^2 = 5,24825$ ,  $p = 0,02$ ). Относительное количество высоких показателей по шкале «Нарушения дыхания во сне» значимо не отличалось в изучаемых группах (38,6 %,  $n = 44$ , в группе детей из домов ребенка и 25,0 %,  $n = 11$  – из семей,  $\chi^2 = 2,58624$ ,  $p = 0,11$ ). Показатель дневной сонливости выше 90 центиля был значимо выше в контрольной группе (13,64 % и 0 % соответственно,  $\chi^2 = 6,1591$ ,  $p = 0,000058$ ).

Корреляционный анализ выявил статистически значимую ( $p < 0,05$ ) прямую связь суммарного показателя нарушений качества сна с уровнями тревожности ( $\rho = 0,36$ ), ситуативной ( $\rho = 0,30$ ) и устойчивой ( $\rho = 0,21$ ) агрессивности по опросникам Г. П. Лаврентьевой и Т. М. Титаренко. Следует отметить, что показатель тревожности также положительно коррелировал с проблемами, оцениваемыми по шкалам «Задержка наступления сна» ( $\rho = 0,21$ ), «Продолжительность сна» ( $\rho = 0,36$ ), «Тревожность сна» ( $\rho = 0,33$ ), «Парасомнии» ( $\rho = 0,23$ ) и «Дневная сонливость» ( $\rho = 0,20$ ). Показатель ситуативной агрессивности, в свою очередь, имел прямую связь с баллами по шкалам «Ночные пробуждения» ( $\rho = 0,35$ ), «Продолжительность сна» ( $\rho = 0,42$ ), «Тревожность сна» ( $\rho = 0,39$ ) и «Нарушения дыхания во сне» ( $\rho = 0,18$ ), а также обратную значимую связь с баллами по шкале «Сопротивление укладыванию» ( $\rho = -0,26$ ). Последняя шкала также обратно коррелировала с оценкой устойчивой агрессивности ( $\rho = -0,28$ ). В то же время устойчивая агрессивность имела прямую зависимость с показателями по шкалам «Ночные пробуждения» ( $\rho = 0,41$ ), «Продолжительность сна» ( $\rho = 0,32$ ), «Тревожность сна» ( $\rho = 0,25$ ). Результаты методик «Выбери нужное лицо» и «Паровозик» значимых корреляций с показателями сомнологических проблем не имели, в то же время из корреляций, выявленных для ССТ теста, нам представляются наиболее значимыми положительные зависимости

шкалы эмоциональных проблем с тревожностью сна ( $\rho = 0,19$ ) и нарушениями дыхания ( $\rho = 0,21$ ) во сне.

При корреляционном анализе связей между показателями качества сна и данными кардиоинтервалографии, отмечен ряд значимых как с точки зрения статистики, так и с патогенетической точки зрения коэффициентов корреляции. Так, выявлена значимая обратная связь между суммарным показателем нарушений качества сна и параметрами КИГ, имеющими преимущественно парасимпатическое происхождение: SDNN ( $\rho = -0,19$ ), HF ( $\rho = -0,28$ ), HFn ( $\rho = -0,21$ ), HF, % ( $\rho = -0,28$ ). Более того, ИАП прямо коррелировал с суммарным баллом нарушений сна ( $\rho = 0,38$ ), что свидетельствует о выраженном отрицательном влиянии активности центрального контура регуляции на качество сна, что также подтверждается корреляциями с VLF % ( $\rho = 0,39$ ), а также с ИЦ ( $\rho = -0,40$ ) и ISCA ( $\rho = -0,30$ ). В то же время положительная зависимость с показателями LF/HF ( $\rho = 0,22$ ) и LFn ( $\rho = 0,21$ ), подтверждает важность нормального симпатического тонуса для уменьшения сомнологических проблем в группе воспитанников домов ребенка. Данное утверждение подтверждается также положительной корреляцией мощности низкочастотных колебаний с выраженностью сопротивлений укладыванию ( $\rho = 0,30$ ).

Рост мощности в части спектра VLF свидетельствует о недостаточности автономного контура регуляции и необходимости подключения центральных регуляторных механизмов, что является неблагоприятным с точки зрения адекватности функционирования регуляторных систем и, несомненно, не может не отражаться на качестве сна. Выявлена положительная корреляционная связь данного показателя с баллами по шкалам «Задержка наступления сна» ( $\rho = 0,39$ ) и «Дневная сонливость» ( $\rho = 0,20$ ), что позволяет предложить данные показатели в качестве признаков избыточной нагрузки адаптационных систем. Отрицательная связь мощности волн очень низких частот отмечена с показателями «Ночные пробуждения» ( $\rho = -0,40$ ) и «Нарушения дыхания во сне» ( $\rho = -0,20$ ), что мы склонны объяснять большей компенсаторной глубиной сна у детей, испытывающих перегрузки адаптационных механизмов.

Примечательно, что такие показатели, как SDNN, RMSSD и HF, отражающие преимущественно вагусное влияние, имели отрицательную связь с большинством показателей нарушений сна, что объясняется с точки зрения активного нормализующего участия парасимпатического отдела ВНС в организации и обеспечения сна у детей. С другой стороны, показатели, имеющие симпатический генез, такие как LFn, LF %, а также соотношение LF/HF имели прямую связь с выраженностью ночных пробуждений и показателем парасомний. То есть высокая активность СНС была сопряжена с более высокой частотой этих групп нарушений сна, что было, вероятно, обусловлено группой детей с сохранной симпатической активностью, то есть соответствующих критериям фазы компенсации СВД по Е. В. Неудахину. Иными словами, часть детей, у которых сохранена симпатическая активность, демонстрируют высокий уровень проблем по показателям ночных пробуждений и парасомний, то есть нарушения сна у них является отражением психоэмоционального стресса, отсутствие «привыкания» к депривационным условиям.

Таким образом, выявленные нами изменения подтверждают предположение о том, что у институализированных детей достаточно высокая частота встречаемости нарушений сна, однако не суммарно, а в некоторых показателях, характеризующих его качество: продолжительности и задержки наступления сна. Кроме того, полученные результаты коррелируют как с показателями тревожности и агрессивности, так и с данными вариабельности сердечного ритма, отражая влияние вегетативной нервной системы на качество сна, что, в свою очередь, требует более глубокого анализа причин их вызывающих.

### **5.3. Изменения ритма синтеза мелатонина слюны у институализированных дошкольников**

Выявленные проблемы с инициацией сна (более высокий балл по шкале задержки наступления сна) в группе воспитанников домов ребенка позволяет говорить о нарушениях ритма синтеза мелатонина. Длительные проявления

состояния хронического стресса также вызывают нарушения суточного ритма секреции данного гормона [477].

Полученные нами данные свидетельствуют о нарушении циркадного ритма синтеза мелатонина (Таблица 5.5).

Таблица 5.5 – Уровни мелатонина у обследованных детей

Показатель	Дети из домов ребенка (n = 114)	Дети из семей (n = 44)	p
Мелатонин (вечерняя порция), пг/мл	21,35 ± 14,2 [Me = 16,34; 11,4–32,8]	30,67 ± 20,47 [Me = 33,35; 10,35–48,2]	0,022445
Мелатонин (утренняя порция), пг/мл	8,14 ± 8,74 [Me = 4,15; 2,8–8,6]	5,08 ± 8,68 [Me = 2,6; 2,3–3,65]	0,000392

Уровень вечернего мелатонина в группе воспитанников домов ребенка составил 21,35 ± 14,2 [Me = 16,34; 11,4–32,8] пг/мл, что было значимо ниже показателя группы контроля (30,67 ± 20,47 [Me = 33,35; 10,35–48,2] пг/мл, p = 0,02).

В то же время утренние значения мелатонина, напротив, были значимо выше у воспитанников дома ребенка: 8,14 ± 8,74 [Me = 4,15; 2,8–8,6] пг/мл против 5,08 ± 8,68 [Me = 2,6; 2,3–3,65] пг/мл у детей из семей (p = 0,0004). Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о явном нарушении ритма синтеза мелатонина у институализированных дошкольников.

Кроме сравнения данных описательной статистики (среднего, стандартного отклонения, медианы и т.д.), нами была проведена стратификация уровней мелатонина по методу, примененному J. Вгусе и соавт. [235] при оценке уровней кортизола у приемных детей. Так, были определены 25 и 75 центили у детей из семей. Значения ниже 25 центиля считали низкими, выше 75 – высокими. То есть все распределение было поделено на 3 коридора (до 25 центиля – низкие, от 25 до 75 – средние, и выше 75 центиля – высокие). По этим критериям были оценены уровни мелатонина в группе детей из домов ребенка.



Для вечерних показателей мелатонина отличия были статистически значимыми ( $\chi^2$  Пирсона = 15,6642,  $p = 0,0004$ ). Вполне закономерно, что группа детей из семей распределилась в пропорции 25 % / 50 % / 25 % (Рисунок 5.6).

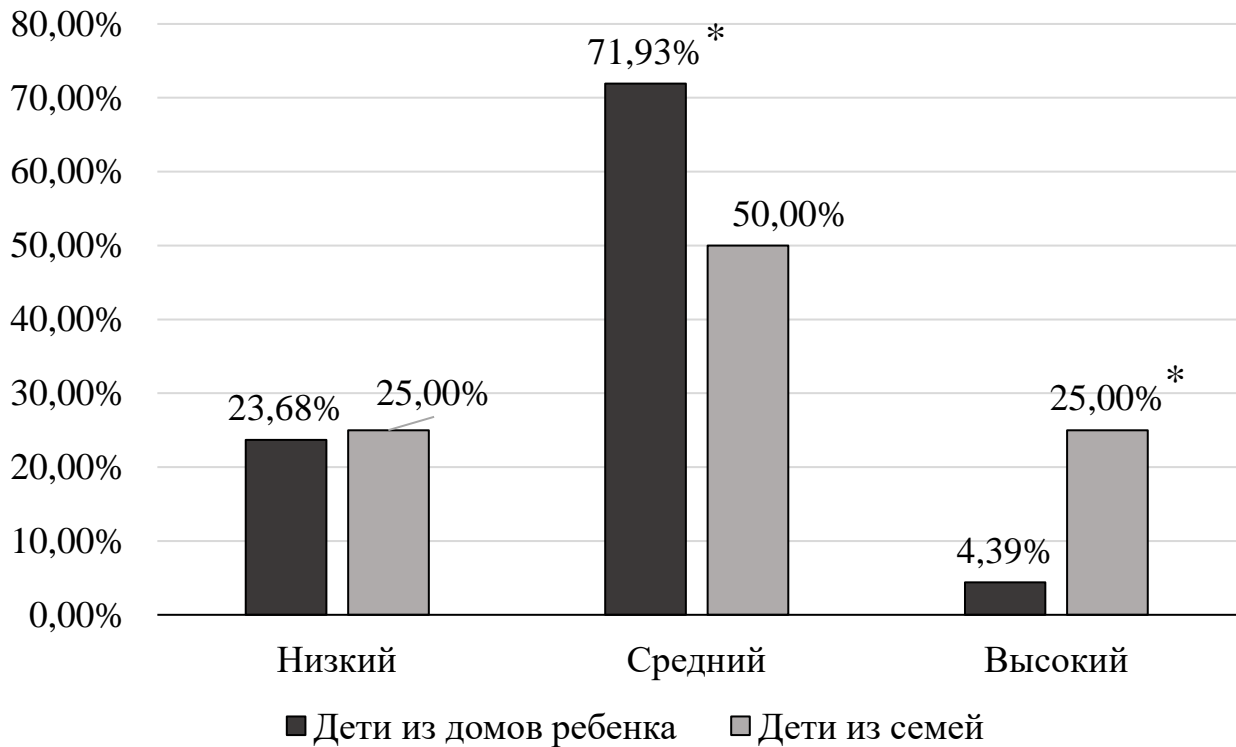


Рисунок 5.6 – Распределение уровней вечернего мелатонина по градации «высокий, средний, низкий»

В данной методике более интересным представляются изменения, полученные у детей, живущих в домах ребенка. Выявлено, что распределение показателей вечерних уровней мелатонина смещено влево, в сторону меньших величин. И если низкие уровни выявлялись примерно в таком же проценте случаев (23,68 %,  $n = 27$ ), то средних было значимо больше (71,93 %,  $n = 82$ ,  $\varphi^* = 3,15$ ,  $p < 0,001$ ) за счет значительно меньшего количества значений, классифицированных как высокие (всего 4,39 %,  $n = 5$ ,  $\varphi^* = 2,35$ ,  $p < 0,01$ ).

Распределение утренних уровней мелатонина также статистически значимо отличались ( $\chi^2$  Пирсона = 12,8919,  $p = 0,002$ ). По причине того, что показатели трех детей соответствовали границе 25 центиля, распределение в группе контроля было несколько не пропорциональным (Рисунок 5.7).

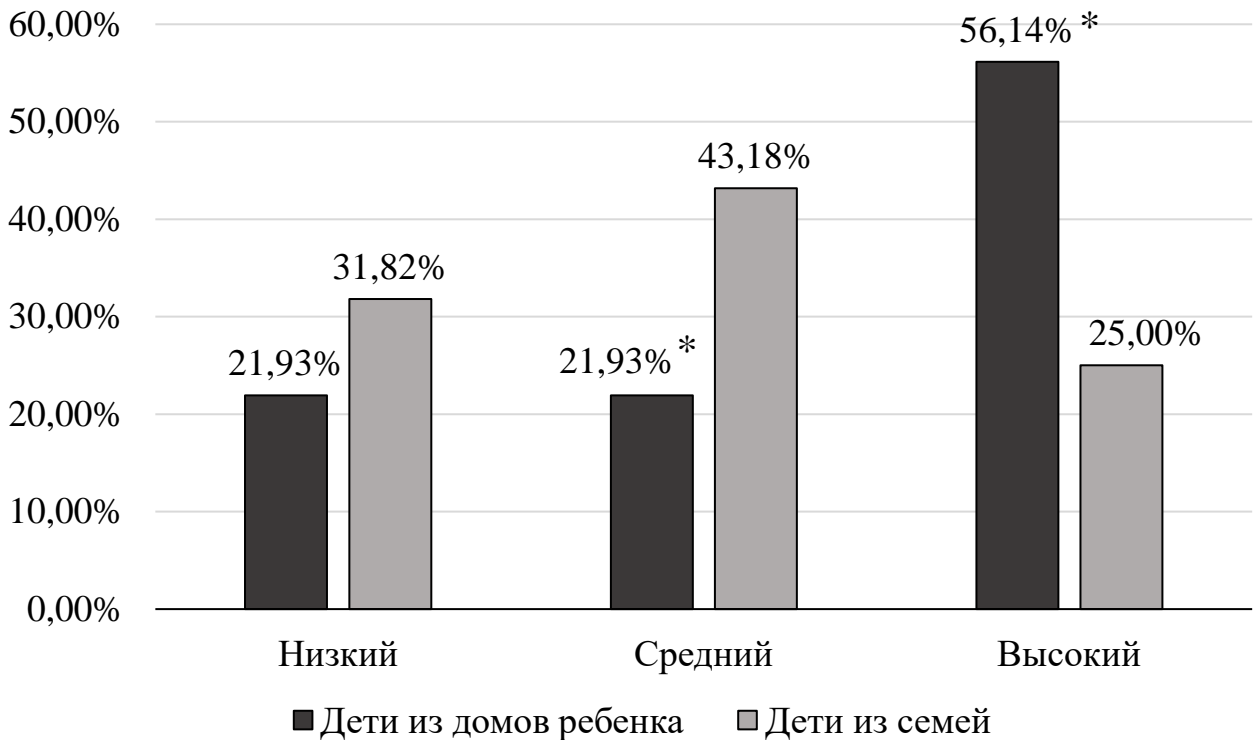


Рисунок 5.7 – Распределение уровней утреннего мелатонина по градации «высокий, средний, низкий»

Удельный вес показателей, соответствовавших низким значениям, в обеих группах был практически равным (21,93 %,  $n = 25$  – в группе «ДР» и 31,82 %,  $n = 14$  – в группе «ДС»,  $p > 0,05$ ). В то же время отмечалось смещение распределения вправо: количество «средних» величин в группе воспитанников домов ребенка было значимо ниже, чем в группе контроля (21,93 %,  $n = 25$ , против 43,18 %,  $n = 19$  соответственно,  $\phi^* = 2,54$ ,  $p < 0,01$ ), за счет преобладания высоких показателей (соответственно, 56,14 %,  $n = 64$ , против 25,00 %,  $n = 11$ ,  $\phi^* = 3,87$ ,  $p < 0,001$ ). Такое смещение уровней утреннего мелатонина может быть объяснено двумя причинами: строгой регламентацией режима дня (дети в домах ребенка укладываются спать и встают по расписанию, что может быть причиной завершения сна до снижения уровней мелатонина, кроме того, дети в домах ребенка просыпаются на 1–1,5 часа раньше, чем в семьях), а также антистрессовой активностью мелатонина, то есть его повышением для нивелирования негативного действия повышенных уровней кортизола (см. главу 6). В пользу первого предположения говорит положительная корреляционная связь между уровнями

утреннего мелатонина и показателем «Дневная сонливость» ( $\rho = 0,26$ ). Также показатели утренних порций мелатонина положительно коррелировали с тревожностью ( $\rho = 0,19$ ) и устойчивой агрессивностью ( $\rho = 0,23$ ), косвенно подтверждая второе предположение, об антистрессовом эффекте мелатонина. Вечерние уровни эпифизального гомона при этом отрицательно коррелировали с показателем ситуативной агрессивности ( $\rho = -0,21$ ), также подтверждая антистрессовую роль, но в данной ситуации в большей степени – нормального циркадного ритма.

Следует отметить, что для уровней утреннего мелатонина значимых со статистической и биологической точек зрения корреляций выявлено не было. В то же время вечерние показатели данного гормона положительно коррелировали с данными КИГ, отражающими активность парасимпатического звена ВНС: SDNN ( $\rho = 0,31$ ), RMSSD ( $\rho = 0,25$ ), HF ( $\rho = 0,24$ ), общей мощностью спектра ( $\rho = 0,27$ ), коэффициентом вариации ( $\rho = 0,32$ ) и отрицательно – с ВПР ( $\rho = -0,26$ ) и ИН ( $\rho = -0,21$ ). Выявленные положительные корреляционные связи вечерних уровней мелатонина с показателями, имеющими преимущественно симпатический генез, VLF ( $\rho = 0,22$ ) и LF ( $\rho = 0,20$ ), с нашей точки зрения, отражают единоподнаправленность изменений активности звеньев ВНС, но, в то же время, не подтверждаются корреляциями с другими показателями, отражающими активность СНС и центрального контура регуляции, и противоречат отрицательной корреляции, выявленной между вечерними показателями мелатонина и ИН (см. выше).

Таким образом, для воспитанников домов ребенка характерно изменение суточного ритма синтеза мелатонина – основного гормона, отвечающего как за смену ритма сна и бодрствования, так и за циркадные ритмы в целом. Выявленные нарушения связаны с эмоциональным состоянием, а также зависят от работы вегетативной нервной системы.

Полученные нами данные позволяют говорить о высокой частоте вегетативной дисфункции у воспитанников домов ребенка дошкольного возраста с преобладающей активностью ПСНС в исходном вегетативном тоне и асимпатикотоническим вариантом вегетативной реактивности при проведении

ортостатической пробы, что свидетельствует о низком запасе регуляторных возможностей у детей этой группы. Отражением дисбаланса адаптационных механизмов можно считать такие нарушения сна, как проблемы с засыпанием и продолжительностью сна, которые, в свою очередь, связаны с изменением ритма синтеза мелатонина, утренние уровни которого в группе воспитанников домов ребенка значимо выше, чем у детей из семей, а вечерние, напротив – ниже, что подтверждает дисбаланс циркадной ритмичности и может быть причиной нарушений в еще одной гормональной системе с ярко выраженным суточным ритмом синтеза – системе кортизола.

## ГЛАВА 6

### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГОСПИТАЛЬНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ, ЛИШЕННЫХ РОДИТЕЛЬСКОЙ ОПЕКИ

#### 6.1. Оценка изменений гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у детей, лишенных родительской опеки

Согласно современным представлениям, изменения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе признаются ключевым патогенетическим звеном развития госпитального синдрома, а также проблем, связанных с депривацией. Среди факторов, напрямую определяющих развитие данного процесса, особое значение придаётся кортизолу [143; 284; 380]. Вместе с тем, в литературе при данном синдроме указаны прямо противоположные уровни гормона – как высокие [289], так и низкие [295].

В то же время большинство исследователей сходятся во мнении, что системы, отвечающие за адаптационные изменения, в частности стресс-реализующие, и прежде всего – ГГН ось, являются тем звеном, нарушение работы которого обуславливает задержку физического, нервно-психического развития, формирование когнитивных, поведенческих, эмоциональных и других функций.

Не вызывает сомнений тот факт, что помещение ребенка в условия закрытого коллектива, отрыв от родителей и снижение количества и качества развивающих стимулов со стороны окружения являются стрессором, в значительной степени нагружающим системы, обеспечивающие аллостатические изменения. На этом фоне, особенно при избыточности воздействия стрессовых факторов, нарушаются функции адаптационных систем ребёнка, что приводит к дистрессу, развитию психосоматических проблем, в частности – к задержке психосоматического развития.

Учитывая значимость действия гормонов в реализации стрессовой реакции, нами рассмотрены значения адренкортикотропного гормона, катехоламинов

(адреналин и норадреналин) и кортизола. Уровни стресс-реализующих гормонов, а также пролактина, часто повышающегося при стрессе, но не являющегося типичным стрессовым гормоном, отражены в Таблице 6.1.

Таблица 6.1 – Уровни стресс-реализующих гормонов у детей обследованных групп

Показатель	Дети из домов ребенка (n = 114)	Дети из семей (n = 44)	p
Кортизол (порция № 1), нг/мл	28,15 ± 18,91 [Me = 21,4; 15,4–38,6]	15,36 ± 6,38 [Me = 13,45; 9,75–20,7]	0,000023
Кортизол (порция № 2), нг/мл	41,83 ± 31,57 [Me = 29,55; 15,2–60,8]	30,46 ± 10,2 [Me = 29,15; 23,6–36,15]	0,363028
Кортизол (вечерняя порция), нг/мл	10,33 ± 8,33 [Me = 6,9; 3,6–16,4]	4,1 ± 2,19 [Me = 4,16; 2,73–4,65]	0,000013
АКТГ, пг/мл	7,21 ± 2,61 [Me = 6,77; 4,57–9,97]	8,68 ± 4,13 [Me = 7,37; 5,77–10,87]	0,075642
Пролактин, мМЕ/л	293,62 ± 153,87 [Me = 303,15; 153,2–412,5]	253,96 ± 116,05 [Me = 237,0; 208,0–305,3]	0,170917
Адреналин, пг/мл	54,28 ± 40,75 [Me = 37,1; 22,8–82,7]	129,78 ± 131,85 [Me = 90,55; 47,4–150,35]	0,000048
Норадреналин, пг/мл	197,31 ± 153,72 [Me = 137,95; 88,4–251,7]	269,57 ± 377,49 [Me = 183,55; 116,05–247,7]	0,197136

Основным эффектором длительной стрессовой реакции принято считать глюкокортикоиды, наиболее значимым из которых у человека является кортизол. Следует отметить, что данный гормон синтезируется под воздействием АКТГ гипофиза, однако, его выброс в ответ на стресс обусловлен активацией симпатической нервной системы. Нами изучались три порции кортизола слюны: базальная (утром, через полчаса после пробуждения), стимулированная (как ответ на стрессор, через 30–40 минут после венепункции для взятия крови), вечерняя (для изучения уклона кривой суточного синтеза глюкокортикоидов).

Выявлено, что у детей, лишенных родительской опеки, базальные уровни кортизола составили  $28,15 \pm 18,91$  [Me = 21,4; 15,4–38,6] нг/мл, что было значимо ( $p = 0,000023$ ) выше, чем у их сверстников из семей –  $15,36 \pm 6,38$  [Me = 13,45; 9,75–20,7] нг/мл. Уровни кортизола в вечерней порции также были более высокими у детей из домов ребенка ( $10,33 \pm 8,33$  [6,9; 3,6–16,4] нг/мл против  $4,1 \pm 2,19$  [4,16; 2,73–4,65] нг/мл соответственно,  $p = 0,000013$ ).

Более выраженное увеличение вечерней порции (соотношение средних показателей утреннего и вечернего уровней кортизола составило 3,75 у детей из семей и 2,73 у воспитанников домов ребенка) представляет собой «уплощение» кривой суточного ритма синтеза кортизола и свидетельствует о так называемом «токсическом» хроническом стрессе [300]. Соотношение утренней и вечерней порций кортизола представлены на Рисунке 6.1. Отличия статистически не значимы ( $p = 0,18$ ).

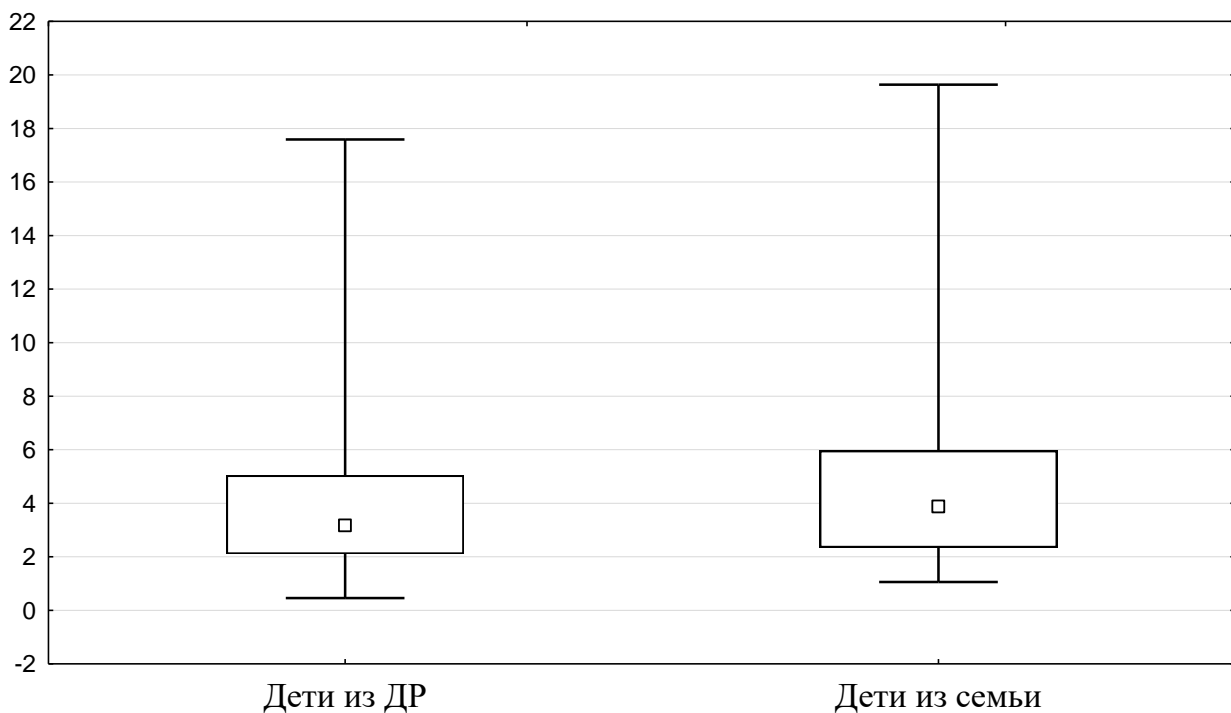


Рисунок 6.1 – Соотношение утренней и вечерней порций кортизола

Стимулированный кортизол (порция № 2) также был выше у детей основной группы ( $41,83 \pm 31,57$  [29,55; 15,2–60,8] нг/мл против  $30,46 \pm 10,2$  [29,15; 23,6–36,15] нг/мл), однако отличия не были статистически значимыми ( $p = 0,36$ ).

Мы провели разделение уровней кортизола у воспитанников домов ребенка на низкие, средние и высокие соответственно тому, какому центильному коридору показателей контрольной группы они соответствуют (Рисунок 6.2).

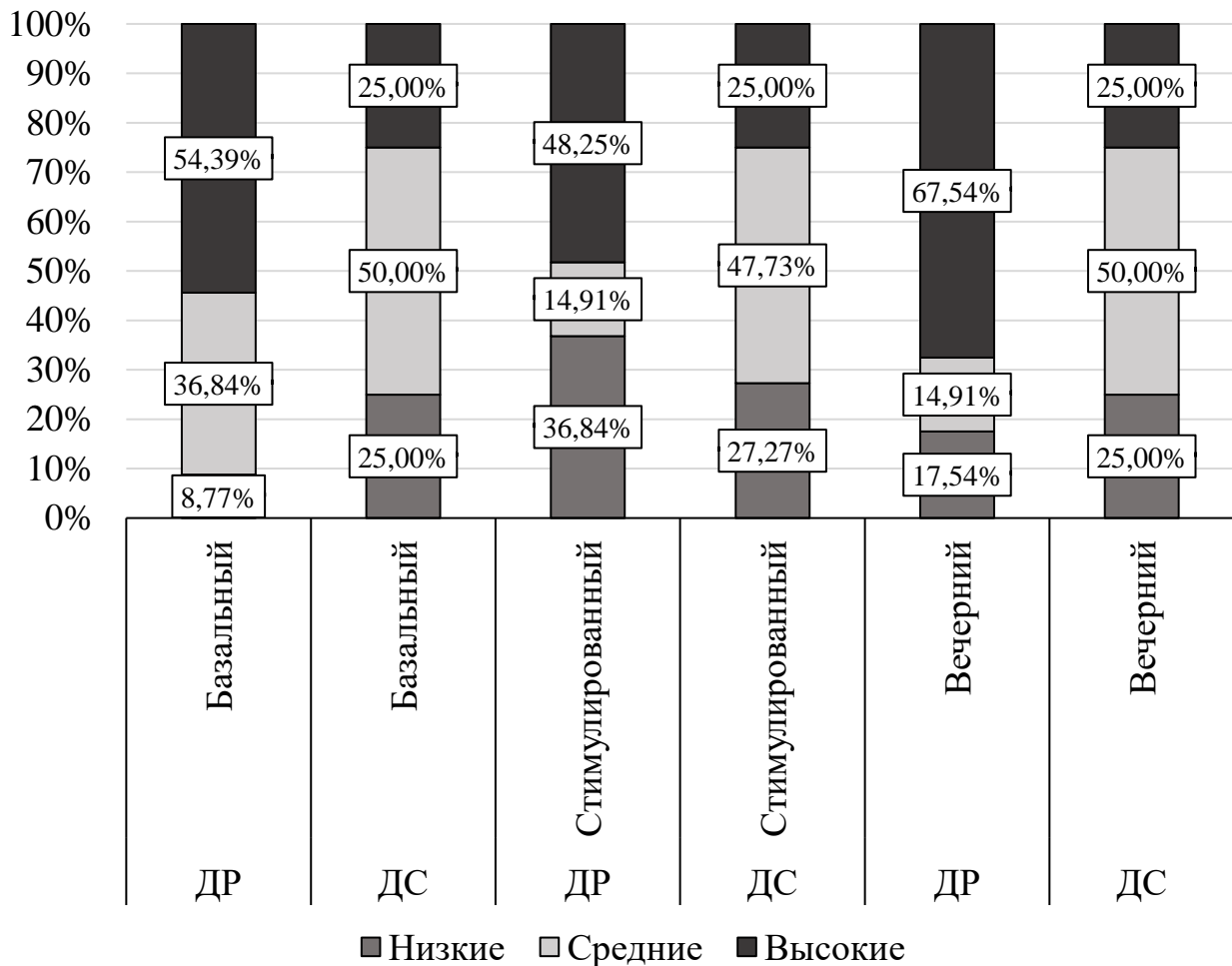


Рисунок 6.2 – Распределение уровней кортизола по градации «высокий, средний, низкий»

Полученные результаты свидетельствуют, что у воспитанников значимо чаще встречаются высокие уровни во всех трех порциях кортизола ( $\chi^2$  Пирсона для порции № 1 составил 13,5808,  $p = 0,001$ ; для порции № 2 –  $\chi^2 = 19,1714$ ,  $p = 0,00007$ ; для вечерней –  $\chi^2 = 27,0509$ ,  $p = 0,000001$ ). Так, базальные уровни кортизола соответствовали высоким значениям (выше 75 центиля контрольной группы) у 54,39 % ( $n = 62$ ) детей, лишенных родительской опеки ( $\phi^* = 3,63$ ,  $p < 0,001$ ). При этом средние и низкие показатели в группе институционализированных



детей встречались значимо реже (средние – у 36,84 % (n = 42),  $\varphi^* = 1,65$ ,  $p < 0,05$ ; низкие – у 8,77 % (n = 10),  $\varphi^* = 1,86$ ,  $p < 0,04$ ), чем у детей из семей.

Среди показателей вечерних порций кортизола также преобладали высокие значения, выявленные у 67,54 % (n = 77) детей ( $\varphi^* = 5,51$ ,  $p < 0,001$ ), в то время как средние (14,91 %, n = 17) встречались значимо реже ( $\varphi^* = 4,21$ ,  $p < 0,001$ ). Удельный вес низких показателей (17,54 %, n = 20) значимо не отличался ( $\varphi^* = 0,86$ ,  $p > 0,05$ ).

Критерий Манна-Уитни не выявил значимых отличий по уровням стимулированного кортизола, однако распределение по критериям «средние, высокие, низкие» отличалось значимо. Так, почти половина показателей группы «ДР» (48,25 %, n = 55) соответствовала верхнему квартилю распределения контрольной группы ( $\varphi^* = 2,83$ ,  $p < 0,01$ ), а более, чем треть (36,82 %, n = 42) – к низким ( $\varphi^* = 1,14$ ,  $p > 0,05$ ). В то же время, средних показателей у детей из домов ребенка было выявлено значимо меньше (лишь 14,91 %, n = 17,  $\varphi^* = 3,92$ ,  $p < 0,001$ ).

Таким образом, как уровни кортизола в большинстве порций, так и изменения распределений этих показателей позволяют говорить о выраженном дисбалансе в регуляторной оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники с преобладанием высоких значений кортизола у институализированных детей.

АКТГ способствует синтезу глюкокортикоидов и высвобождению из пучковой зоны коры надпочечников, пролактин модулирует стрессовую реакцию – его повышение ассоциировано со стрессом [478], следовательно, можно было ожидать их высокие значения в группе воспитанников домов ребенка. Значимых отличий по уровню АКТГ выявлено не было, однако, уровни данного гормона имели тенденцию к снижению ( $p = 0,076$ ), что мы рассматриваем как признак истощения центральных регуляторных механизмов ГН системы. Уровни АКТГ составили  $7,21 \pm 2,61$  [Me = 6,77; 4,57–9,97] пг/мл в группе «ДР» и  $8,68 \pm 4,13$  [Me = 7,37; 5,77–10,87] пг/мл в группе «ДС» ( $p = 0,076$ ). Значимых отличий по уровню пролактина ( $293,62 \pm 153,87$  [Me = 303,15; 153,2–412,5] мМЕ/л и  $253,96 \pm 116,05$  [Me = 237,0; 208,0–305,3] мМЕ/л соответственно) выявлено не было ( $p = 0,18$ ). Несмотря на отсутствие изменений средних показателей,

сравнение распределения по градации показателей на высокие, средние и низкие выявило ряд статистически значимых отличий. Причем, если в группе детей из домов ребенка выявлено значимо меньше высоких показателей адренокортикотропного гормона гипофиза (6,14 %,  $n = 7$ ,  $\varphi^* = 2,16$ ,  $p < 0,02$ ), то пролактин, напротив, в каждом втором случае относился к высоким показателям (50 %,  $n = 57$ ,  $\varphi^* = 3,05$ ,  $p < 0,001$ ), а средних показателей в этой группе было значимо меньше (14,04 %,  $n = 16$ ,  $\varphi^* = 4,61$ ,  $p < 0,001$ ). В целом для АКТГ  $\chi^2$  Пирсона составил 11,6345 ( $p = 0,003$ ), для пролактина – 25,1389 ( $p = 0,000003$ ).

Таким образом, смещение уровней АКТГ к более низким величинам, а пролактина – к более высоким, свидетельствует о дестабилизации системы регулирования стрессовых реакций. Низкие уровни АКТГ при высоких показателях базального кортизола свидетельствуют о гиперстимуляции симпатического отдела ВНС в условиях хронической стрессовой ситуации, которую среди прочего подтверждают высокие показатели пролактина – одного из стресс-ассоциированных гормонов [478; 479].

Следует отметить, что на физиологическом уровне немедленная реакция на стресс включает два основных компонента: центральную и системную вегетативную активацию, а также высвобождение катехоламинов – адреналина и, в меньшей степени, норадреналина из мозгового вещества надпочечников [480], обеспечивающих быстрый ответ на острый стресс, и активацию многоступенчатой оси ГГН с высвобождением глюкокортикоидов. Следовательно, учитывая стрессогенные условия жизни, можно ожидать высокие уровни активности СНС и содержания катехоламинов у воспитанников домов ребенка, что нашло свое отражение в литературе [290; 325]. Полученные нами данные свидетельствуют об обратном. У детей, живущих в домах ребенка отмечены более низкие величины этих гормонов.

И если отличия по уровням норадреналина не были статистически значимы ( $197,31 \pm 153,72$  [ $Me = 137,95$ ; 88,4–251,7] пг/мл у детей из домов ребенка против  $269,57 \pm 377,49$  [ $Me = 183,55$ ; 116,05–247,7] пг/мл у детей из семей,  $p = 0,20$ ), что согласовывалось с данными Е. А. Воробьевой [290], то содержание адреналина у

институализированных дошкольников было значимо ( $p = 0,00005$ ) ниже ( $54,28 \pm 40,75$  [Me = 37,1; 22,8–82,7] пг/мл), чем у детей контрольной группы ( $129,78 \pm 131,85$  [Me = 90,55; 47,4–150,35] пг/мл). Такие изменения являются еще одним подтверждением снижения адаптационных возможностей СНС, отражая ее истощение и переход от фазы компенсации к дистрессу. С другой стороны, А. Ю. Пеньков и соавт. [481] выявили, что у депривированных детей уровни экскреции общих метанефринов и адреналина выше, чем у детей из семей, а уровни экскреции норадреналина – ниже, однако авторы не учитывали продолжительность нахождения вне семьи, что может быть значимым дополнительным фактором, истощающим симпатoadреналовую систему (САС).

Корреляционный анализ выявил ряд статистически значимых зависимостей, подтверждающих вышесказанное. Так, базальный уровень кортизола положительно коррелировал с показателями тревожности ( $\rho = 0,29$ ), ситуативной ( $\rho = 0,26$ ) и устойчивой ( $\rho = 0,31$ ) агрессивности, оцененной с помощью опросников Г. П. Лаврентьевой и Т. М. Титаренко, уровень тревожности по тесту «Выбери нужное лицо» прямо коррелировал с уровнями кортизола в утренней порции № 2 ( $\rho = 0,35$ ), а содержание кортизола в вечерних пробах – с устойчивой агрессивностью ( $\rho = 0,25$ ) и баллами по методике «Паровозик» ( $\rho = 0,19$ ). Следует также отметить, что показатель тревожности продемонстрировал прямую зависимость с уровнями пролактина ( $\rho = 0,35$ ), а выраженность ситуативной агрессивности – с уровнями АКТГ ( $\rho = 0,20$ ) и пролактина ( $\rho = 0,56$ ), так же, как и показатель устойчивой агрессивности ( $\rho_{\text{АКТГ}} = 0,32$ ;  $\rho_{\text{пролактин}} = 0,43$ ). Таким образом, корреляционный анализ выявил закономерные взаимосвязи между уровнями АКТГ и агрессивности. В то же время, прямая зависимость уровней пролактина с показателями тревожности и агрессивности может быть как обусловлена действием самого гормона [482], так и быть опосредована влиянием кортизола.

Уровень стимулированного кортизола может отражать сохранность всей ГН системы, что объясняет отрицательные корреляции этого показателя с баллами по шкалам эмоциональных ( $\rho = -0,34$ ), одноранговых ( $\rho = -0,28$ ) проблем и общим баллом ССТ теста ( $\rho = -0,25$ ). Также значимая корреляционная связь выявлена для

уровней АКТГ с баллом по шкале эмоциональных проблем ( $\rho = -0,23$ ). В свою очередь адреналин можно считать маркером сохранности СНС, что подтверждается положительными коэффициентами корреляции между уровнями этого гормона и выраженностью поведенческих проблем ( $\rho = 0,22$ ), гиперактивности ( $\rho = 0,21$ ) и общим баллом ССТ теста ( $\rho = 0,26$ ). Таким образом, более высокие уровни адреналина «растормаживают» институализированных детей, следовательно, у более активных детей можно предполагать лучшую сохранность САС.

Через лимбическую систему психоэмоциональный стресс оказывает влияние на вегетативную нервную систему. При этом, как уже было сказано, активация как краткосрочного, так и продолжительного ответа начинается с симпатoadреналовой системы. Закономерно, что уровень кортизола прямо коррелировал с показателями КИГ, имеющими симпатическую природу и обратно – с парасимпатическими компонентами. Так, выявлена значимая отрицательная корреляционная связь уровней базального кортизола с SDNN ( $\rho = -0,20$ ), HF ( $\rho = -0,23$ ), HFn ( $\rho = -0,19$ ), HF, % ( $\rho = -0,20$ ) и ИЦ ( $\rho = -0,19$ ), и положительная – с LFn ( $\rho = 0,19$ ), LF/HF ( $\rho = 0,21$ ), LF, % ( $\rho = 0,21$ ) и ИАП ( $\rho = 0,22$ ). Показатели стимулированной и вечерней порций кортизола значимо не коррелировали ни с одним из показателей КИГ. В то же время сохранность данного канала регуляции подтверждают положительные коэффициенты корреляции АКТГ с LF, % ( $\rho = 0,20$ ) и ИАП ( $\rho = 0,20$ ). Последний, однако, отражает необходимость подключения центрального контура регуляции для поддержания состояния субкомпенсации.

Для концентраций пролактина, наоборот, выявлены положительные коэффициенты корреляции с показателями, отражающими активность СНС ( $\rho_{LF, \%} = 0,20$ ,  $\rho_{ИАП} = 0,19$ ), и отрицательные – с парасимпатическими ( $\rho_{SDNN} = -0,21$ ,  $\rho_{HF} = -0,28$ ,  $\rho_{TP} = -0,25$ ). Важной, с нашей точки зрения, является обратная корреляционная связь между соотношением ИН2/ИН1, полученного в результате проведения КОП, и уровнями адреналина ( $\rho = -0,21$ ) и прямая – с уровнями норадреналина ( $\rho = 0,29$ ), что мы трактуем как бóльшую значимость именно симпатической иннервации (опосредованной норадреналином), а не выброса

адреналина для поддержания адекватной вегетативной реактивности в этой группе детей. При этом уровни норадреналина положительно коррелировали с показателями, имеющими парасимпатическую значимость ( $\rho_{HF} = 0,25$ ,  $\rho_{\Delta X} = 0,27$ ,  $\rho_{иц} = 0,44$ ), отражая однонаправленность изменений САС и ПНС и подтверждая фазу относительной компенсации СВД. Выявленная отрицательная корреляция показателей норадреналина с VLF, % ( $\rho = -0,47$ ), в свою очередь, расценена нами с позиций нецелесообразности подключения центрального контура регуляции при сохранности функционирования СНС.

Кроме того, 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 ( $\rho = 0,22$ ). Уровни стимулированного кортизола также положительно коррелировали с показателем продолжительности сна ( $\rho = 0,19$ ). АКТГ продемонстрировал прямую связь с показателями продолжительности сна ( $\rho = 0,31$ ), дневной сонливости ( $\rho = 0,19$ ) и суммарного количества проблем ( $\rho = 0,23$ ).

Норадреналин, как фактор, отражающий сохранность САС, отрицательно коррелировал с показателями «Продолжительность сна» ( $\rho = -0,21$ ), «Парасомнии» ( $\rho = -0,41$ ), «Дневная сонливость» ( $\rho = -0,29$ ) и общим количеством проблем со сном ( $\rho = -0,30$ ), что отражает как влияние симпатической активности на синтез мелатонина, так и позволяет говорить о прогностической роли диссомний, свидетельствующих об активности САС.

Состояние стресса, имеющее целью адаптацию к новым условиям, уменьшение повреждающего влияния стрессора, приводит к изменению сложившихся регуляторных связей, в том числе и гормональных взаимодействий. Нами проведен корреляционный анализ взаимосвязей между основными гормонами, обеспечивающими ответ на действие стрессора и основным регулятором циркадных ритмов – мелатонином. Результаты представлены в виде корреляционных плеяд на Рисунке 6.3.

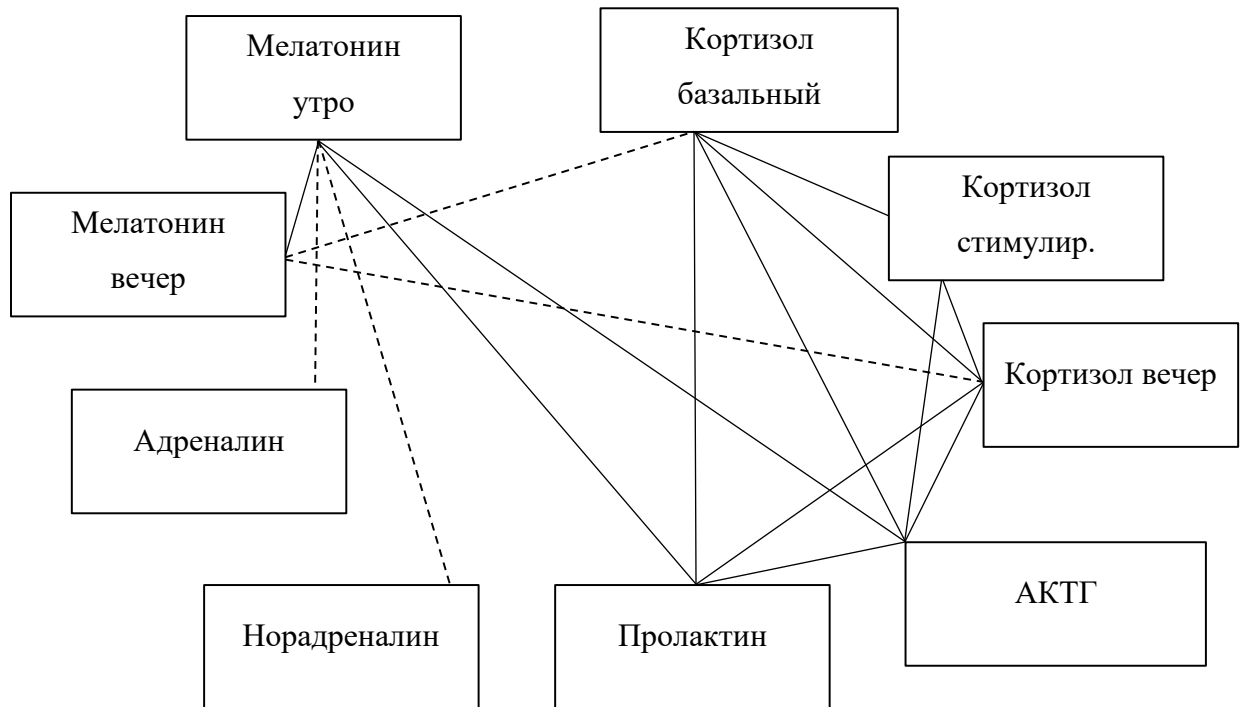


Рисунок 6.3 – Корреляционные плеяды основных гормонов стресса (сплошная линия – прямая связь, пунктир – обратная)

Как видно из Рисунка 6.3, 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 ( $\rho = 0,51$ ). Такая однонаправленность гормонов, ассоциированных со стрессом, свидетельствует о выраженном стрессе, переживаемом воспитанниками домов ребенка. При этом стресс является длительным, хроническим, поскольку связи вышеназванных гормонов с катехоламинами, которые являются эффекторами прежде всего острой стрессовой реакции, выявлены не были.

Однако обнаружены отрицательные коэффициенты корреляции для адреналина ( $\rho = -0,28$ ) и норадреналина ( $\rho = -0,27$ ) с уровнями утреннего

мелатонина, отражая влияние десинхроноза на симпатoadреналовую систему. В то же время выявленные положительные корреляции между уровнями мелатонина в утренних порциях с показателями пролактина ( $\rho = 0,25$ ) и АКТГ ( $\rho = 0,19$ ), совместно с отрицательными зависимостями между концентрациями мелатонина в вечернее время и показателями кортизола в базальной ( $\rho = -0,19$ ) и вечерней ( $\rho = -0,23$ ) порциях свидетельствуют как об антистрессовой активности эпифизарного гормона, так и об определенной сохранности его влияния на ритм синтеза кортизола, а, значит, и о его терапевтическом потенциале.

Таким образом, для институализированных дошкольников характерны значимые изменения уровней стресс-ассоциированных гормонов, как свидетельствующие о дисбалансе ГГН системы, так и отражающие формирование СВД. Особенно следует подчеркнуть взаимоотношения двух катехоламинов, адреналина и норадреналина, отражающие выраженное снижение адреналового компонента при относительной сохранности симпатического тонуса, что, учитывая дефицит АКТГ и стимулированного выброса кортизола, балансирующее на уровне формирования недостаточности последнего, может быть свидетельством перехода фазы субкомпенсации в фазу декомпенсации.

## **6.2. Характеристика изменений содержания гормонов, модулирующих стрессовую реакцию (тиреоидных гормонов, инсулина, ДГЭА-сульфата)**

Кроме системы стресс-ассоциированных гормонов, ряд гормонпродуцирующих систем способны влиять на развитие ответа на стрессорные факторы, увеличивая или уменьшая негативное влияние. Прежде всего, на выработку глюкокортикоидов. К таким гормонам относится гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная (ГГТ) система, мелатонин, дегидроэпиандростерон, инсулин, эндорфины и другие вещества, оказывающие прежде всего антистрессовый и анаболический эффекты.

Учитывая данные, приведенные Е. А. Воробьевой [290], о выраженном нарушении системы продукции эндорфинов, мы сосредоточили свое внимание на

взаимодействии кортизола с тиреоидными гормонами и гормонами, имеющими преимущественно анаболическое действие (ДГЭА, инсулин).

Существует множество работ, свидетельствующих об угнетении функциональной активности тиреоидной оси при хроническом стрессе. Так, в эксперименте на крысах показано, что стрессовое состояние было связано со снижением уровней тиреотропного гормона (ТТГ) и периферических трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4), но не реверсивного Т3 (rТ3), также наблюдалась тенденция, указывающая на связанное со стрессом увеличение матричной РНК дейодиназы II типа [483]. Наши результаты, представленные в Таблице 6.2, косвенно подтверждают данные, полученные в эксперименте.

Таблица 6.2 – Уровни гормонов, модулирующих стрессовую реакцию, у детей обследованных групп

Показатель	Дети из домов ребенка (n = 114)	Дети из семей (n = 44)	p
Т3 общий, нмоль/л	2,8 ± 0,47 [Me = 2,79; 2,42–3,22]	3,04 ± 0,65 [Me = 3,06; 2,69–3,64]	0,005481
Т4 общий, нмоль/л	146,38 ± 41,11 [Me = 141,7; 116,3–176,2]	103,85 ± 18,48 [Me = 104,59; 94,65–115,8]	< 0,0001
Т4/Т3, у. е.	3533,47 ± 2556,96 [Me = 2854,06; 1619,05–4949,87]	1937,26 ± 1236,49 [Me = 1824,41; 1013,86–2601,49]	0,000227
ТТГ, мкМЕ/мл	2,31 ± 1,04 [Me = 2,16; 1,32–3,14]	1,4 ± 0,48 [Me = 1,38; 1,12–1,62]	< 0,0001
Инсулин, мМЕ/л	6,64 ± 4,94 [Me = 4,55; 2,5–11,6]	7,15 ± 4,77 [Me = 5,9; 3,8–9,2]	0,229933
ДГЭА, мкг/мл	0,72 ± 0,14 [Me = 0,77; 0,57–0,86]	0,75 ± 0,27 [Me = 0,72; 0,59–0,86]	0,870585

Так, об активации ГТТ системы свидетельствуют высокие показатели тиреотропного гормона гипофиза, составившие в группе воспитанников домов ребенка  $2,31 \pm 1,04$  [Me = 2,16; 1,32–3,14] мкМЕ/мл, а в группе детей из семей – только  $1,4 \pm 0,48$  [Me = 1,38; 1,12–1,62] мкМЕ/мл (т. е. в 1,65 раза ниже,  $p < 0,0001$ ).



Уровни общего тироксина также были значимо выше в группе детей, лишенных материнской опеки:  $146,38 \pm 41,11$  [Me = 141,7; 116,3–176,2] нмоль/л против  $103,85 \pm 18,48$  [Me = 104,59; 94,65–115,8] нмоль/л соответственно ( $p < 0,0001$ ). Показатели трийодтиронина, напротив, были значимо ниже в группе институализированных дошкольников ( $2,8 \pm 0,47$  [Me = 2,79; 2,42–3,22] нмоль/л) по сравнению с их сверстниками из семей ( $3,04 \pm 0,65$  [Me = 3,06; 2,69–3,64] нмоль/л,  $p = 0,005$ ). Показатель Т4/Т3 закономерно был значимо выше (в 1,82 раза) в группе детей, живущих в домах ребенка ( $3533,47 \pm 2556,96$  [Me = 2854,06; 1619,05–4949,87] у. е. против  $1937,26 \pm 1236,49$  [Me = 1824,41; 1013,86–2601,49] у. е. в группе контроля,  $p = 0,0002$ ). С физиологической точки зрения повышение ТТГ и Т4 на фоне снижения Т3 объяснимо угнетением тканевых дейодиназ. Эти наши данные также подтверждаются результатами, полученными в эксперименте [484–489].

При остром психогенном стрессе, после двухминутной иммобилизации у крыс отмечено повышение в крови содержания Т4 и Т3, в то время как при более продолжительном воздействии (5–240 минут) уровень тиреоидных гормонов или только Т3 снижался. Поскольку адреналэктомия и прием метирапона предотвращают изменения в метаболизме йодтиронинов, а введение тиреотропин-рилизинг-гормона повышает уровень тиреоидных гормонов в крови, вероятнее всего, происходит угнетение тиреоидной оси, а не её истощение [484]. Так, у крыс, находящихся в состоянии длительного (хронического) иммобилизационного стресса, наблюдалось статистически достоверное снижение концентрации как свободных, так и связанных форм тиреоидных гормонов, причем значение отношения Т3/Т4 и содержание тиреоглобулина снижались, что сопровождалось увеличением концентрации ТТГ. В основе этих изменений могут лежать стресс-зависимое нарушение метаболизма тиреоидных гормонов на периферии и изменения субстратного обеспечения гормоногенеза [485]. Например, глюкокортикоиды модулируют эффекты тиреоидных гормонов, влияя на активность различных дейодиназ в тканях-мишенях [484; 486]. Стресс индуцирует снижение концентрации Т3 и повышение продукции rТ3 через активацию

дейодиназы ДИ [487–489]. В опытах также показаны различия между избегаемым и неизбежным стрессом: содержание животных в условиях неизбежного (в отличие от избегаемого) стресса, а также воздействие пролонгированного интенсивного стресса явились причинами снижения уровня ТЗ [484].

Инсулин является одним из основных анаболических гормонов и соответственно, находится в антагонистических отношениях с кортизолом. Таким образом, его содержание может характеризовать направленность метаболизма и напряжение адаптационных механизмов (проявляется увеличением кортикостероид/инсулинового коэффициента, т. е. увеличением содержания кортизола и/или снижением инсулина в крови).

В группе детей из домов ребенка уровни инсулина составили  $6,64 \pm 4,94$  [Me = 4,55; 2,5–11,6] мМЕ/л, а у детей из семей –  $7,15 \pm 4,77$  [Me = 5,9; 3,8–9,2] мМЕ/л, различия не были статистически значимы ( $p = 0,23$ ), однако данный показатель не следует рассматривать изолированно. Более точную картину изменений можно получить, оценивая соотношения кортизола и инсулина, а также индекс НОМА (Таблица 6.3).

Таблица 6.3 – Соотношение кортизола с инсулином и индекс НОМА у детей обследованных групп

Показатель	Дети из домов ребенка (n = 114)	Дети из семей (n = 44)	p
Кортизол/инсулин, у. е.	$6,04 \pm 4,96$ [Me = 4,45; 2,83–6,97]	$4,19 \pm 7,59$ [Me = 2,37; 1,29–3,94]	< 0,0001
Индекс НОМА, у. е.	$1,11 \pm 0,84$ [Me = 0,74; 0,45–1,92]	$1,28 \pm 1,0$ [Me = 1,05; 0,57–1,72]	0,317879

Как видно по результатам, представленным в Таблице 6.3, у воспитанников домов ребенка соотношение утреннего (базального) кортизола и инсулина значимо ( $p < 0,0001$ ) отличалось в бóльшую сторону ( $6,04 \pm 4,96$  [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 группе контроля), что свидетельствовало о преобладании катаболической направленности метаболизма у институализированных детей. В то же время, инсулинорезистентность для этих

детей не характерна: индекс НОМА составил у них  $1,11 \pm 0,84$  [Me = 0,74; 0,45–1,92] у. е. (в группе детей из семей –  $1,28 \pm 1,0$  [Me = 1,05; 0,57–1,72] у. е.). Различия между группами не были статистически значимы ( $p = 0,32$ ).

Индекс НОМА (Homeostasis model assessment) представляет собой способ оценки инсулиновой чувствительности тканей, разработанной D. Matthews и J. Hosker исходя из значений базальной гликемии и инсулинемии и рассчитывается по формуле:  $\text{НОМА} = \text{Инсулин (мкЕд/мл)} \times \text{Глюкоза (ммоль/л)} / 22,5$ . Его значение в норме не должно превышать 2,7–3,0 [490]. Следует отметить, что показатели индекса НОМА в нашем исследовании соответствовали нормальным величинам и данным, полученным А. В. Шестопаловым и соавт. [491] у воспитанников детских домов.

Дегидроэпиандростерон сульфат является гормоном с андрогенной активностью. Образуюсь из холестерина в сетчатой зоне коры надпочечников под контролем АКТГ, он является предшественником других стероидных гормонов [492]. Поскольку основным стимулятором выработки ДГЭА-сульфата, как уже было сказано, является адренокортикотропный гормон, уровни которого значимо не отличались в исследуемых группах, можно было ожидать такой же характер изменений и в отношении ДГЭА-сульфата, что было подтверждено: в группе детей из домов ребенка уровни андрогена составили  $0,72 \pm 0,14$  [Me = 0,77; 0,57–0,86] мкг/мл, а в группе контроля –  $0,75 \pm 0,27$  [Me = 0,72; 0,59–0,86] мкг/мл ( $p = 0,87$ ).

В то же время существуют данные о снижении ДГЭА-сульфата при стрессе и депрессивных состояниях [248; 493–495]. ДГЭА-сульфат способен частично блокировать эффекты кортизола и осуществлять нейропротективное и антистрессовое действие. Однако, недостаточность ДГЭА-сульфата может быть относительной и для ее диагностики требуется расчет соотношения кортизол/ДГЭА-сульфат [496], так как отрицательные эффекты кортизола, вероятно, обусловлены не его прямым повреждающим действием, а в сочетании с истощением резерва анаболических гормонов [497]. Полученные нами данные подтверждают недостаточность антистрессовых систем (Таблица 6.4).

Таблица 6.4 – Соотношение кортизола с ДГЭА-сульфатом и трийодтиронином у детей обследованных групп

Показатель	Дети из домов ребенка (n = 114)	Дети из семей (n = 44)	p
Кортизол/ ДГЭА-сульфат, у. е.	40,21 ± 27,28 [Ме = 30,44; 21,02–51,04]	22,29 ± 10,97 [Ме = 19,21; 13,05–27,2]	< 0,0001
Кортизол/ТЗ, у. е.	9,49 ± 3,88 [Ме = 8,18; 7,18–11,08]	5,38 ± 2,81 [Ме = 4,44; 3,39–6,26]	< 0,0001

Согласно данным Таблицы 6.4, для воспитанников домов ребенка характерна значимо бóльшая величина индекса кортизол/ДГЭА, свидетельствующая о выраженном преобладании катаболических процессов над анаболическими (40,21 ± 27,28 [Ме = 30,44; 21,02–51,04] у. е. в группе «ДР» и 22,29 ± 10,97 [Ме = 19,21; 13,05–27,2] у. е. в группе «ДС»,  $p < 0,0001$ ), что подтверждалось также более высокими значениями соотношения кортизол/трийодтиронин (9,49 ± 3,88 [Ме = 8,18; 7,18–11,08] у. е. и 5,38 ± 2,81 [Ме = 4,44; 3,39–6,26] у. е. соответственно у детей из домов ребенка и из семей,  $p < 0,0001$ ).

Считается, что высокий уровень кортизола при низком уровне ДГЭА-сульфата является неблагоприятным прогностическим признаком и может свидетельствовать об истощении анаболических возможностей организма по мере увеличения длительности заболевания. Так, в случае успешной терапии депрессии, соотношение кортизол/ДГЭА-сульфат уменьшается, т.е. уровень кортизола снижается, а уровень ДГЭА-сульфат возрастает [498].

Исходя из общей теории стресса и понятия аллостаза, активация ГГН оси и выброс кортизола необходимы для обеспечения адаптационных преобразований ресурсами, однако, при психоэмоциональном стрессе выраженных, требующих высокого энергетического обеспечения изменений не происходит. При длительно же сохраняющихся (что свойственно и институционализации) стрессовых воздействиях, когда организм продолжительное время пребывает в готовности к стрессу, возникает так называемая аллостатическая нагрузка – катаболическое

действие кортизола начинает оказывать отрицательный эффект (например, задержку развития у депривированных детей).

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 ( $\rho = -0,19$ ), соотношения «Кортизол/ДГЭА-сульфат» ( $\rho = -0,23$ ) и пролактина ( $\rho = -0,20$ ), а также 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 Т3 и уровнями норадреналина ( $\rho = 0,40$ ), подтверждающая синергичность тиреоидной и симпатoadреналовой систем.

Важность правильной циркадной ритмичности для функционирования тиреоидной системы, а также ее стресс-зависимость отражают корреляционные связи соотношения Т4/Т3: отрицательная – с уровнем вечернего мелатонина ( $\rho = -0,21$ ) и положительная – с показателями базальных порций кортизола ( $\rho = 0,24$ ). Следует также отметить обратную зависимость между уровнями мелатонина в вечерних порциях слюны и глюкокортикоидно-инсулярным соотношением ( $\rho = -0,22$ ), отражающее антистрессовую активность эпифизарного гормона.

Тиреотропный гормон отрицательно коррелировал с АКТГ ( $\rho = -0,42$ ) и стимулированным кортизолом ( $\rho = -0,28$ ). Данные изменения свидетельствуют о разобщении сочетанного синтеза этих гормонов [499] при длительном психосоциальном стрессе, подтверждая данные об угнетающем влиянии КРГ на секрецию тиреотропин-рилизинг-гормона и ТТГ через соматостатин [500].

Инсулин как гормон с анаболическим эффектом закономерно положительно коррелировал с уровнями кортизола во всех порциях ( $\rho_{\text{порция № 1}} = 0,48$ ,  $\rho_{\text{порция № 2}} = 0,28$ ,  $\rho_{\text{вечерняя порция}} = 0,51$ ), а также АКТГ ( $\rho = 0,37$ ) и пролактина ( $\rho = 0,42$ ), отражая напряжение адаптационных систем в попытке достичь баланса между катаболическими и анаболическими влияниями, что, впрочем не достигалось, подтверждением чему является как высокое соотношение «Кортизол/инсулин», так и, клинически, задержка развития.

В то же время уровни тиреоидных гормонов продемонстрировали прямую корреляционную зависимость с выраженностью проблем по тесту ССТ ( $\rho_{T3} = 0,27$ ,  $\rho_{T4} = 0,22$ ), что закономерно, учитывая биологическую роль гормонов щитовидной железы. Кроме того, величина Т3 положительно коррелировала с баллами по шкалам гиперактивности ( $\rho = 0,27$ ) и одноранговых проблем ( $\rho = 0,40$ ) данного опросника. Шкала просоциальных проблем, в свою очередь, имела отрицательную зависимость как с Т3 ( $\rho = -0,21$ ), так и с Т4 ( $\rho = -0,22$ ), что закономерно, учитывая влияние тиреоидных гормонов на такую функцию, как эмпатия [501].

Показатели тревожности и агрессивности отрицательно коррелировали с индексом «Кортизол/ДГЭА-сульфат» ( $\rho_{\text{тревожность}} = -0,29$ ,  $\rho_{\text{ситуативная агрессивность}} = -0,26$ ,  $\rho_{\text{устойчивая агрессивность}} = -0,31$ ), что закономерно, учитывая данные о повышении тревожности при повышении ДГЭА-сульфата у девочек подросткового возраста [502]. В свою очередь для соотношения «Кортизол/ДГЭА-сульфат» выявлены отрицательные коэффициенты корреляции как с общим уровнем проблем со сном ( $\rho = -0,43$ ), так и с баллами по шкалам «Ночные пробуждения» ( $\rho = -0,22$ ), «Продолжительность сна» ( $\rho = -0,43$ ), «Тревожность сна» ( $\rho = -0,29$ ) и «Парасомнии» ( $\rho = -0,34$ ). Кажущиеся с первого взгляда ошибочными, данные коэффициенты следует рассматривать с точки зрения биологической роли ДГЭА-сульфата, являющегося активатором ЦНС (ДГЭА-сульфат высок в течение дня для поддержания сознания) [503]. Во время сна мелатонин и ДГЭА взаимодействуют, контролируя функции друг друга. Мелатонин обеспечивает медленную фазу сна, а ДГЭА-сульфат – фазу быстрого сна, поддерживая функции ствола мозга. Низкий уровень ДГЭА-сульфата снижает стимуляцию ЦНС, что подтверждается положительной корреляционной зависимостью между уровнями ДГЭА и показателем тревожности сна ( $\rho = 0,43$ ).

Еще одним доказательством высокой аллостатической нагрузки, подтверждающим также влияние переживаемого стресса на продукцию трийодтиронина является отрицательная корреляционная связь данного гормона с показателем VLF, % ( $\rho = -0,39$ ) и положительная – с ISCA ( $\rho = 0,22$ ). Несмотря на то, что Т3 положительно коррелировал с HF, % ( $\rho = 0,22$ ), в данном случае в большей

степени влияет именно центральный контур регуляции, что подтверждается отрицательной зависимостью ТЗ с ИАП ( $\rho = -0,27$ ) и положительной – с ИЦ ( $\rho = 0,28$ ). Т4 отражал однонаправленность функций тиреоидной оси и СНС, положительно коррелируя с LFn ( $\rho = 0,22$ ), LF, % ( $\rho = 0,24$ ), соотношением LF/HF ( $\rho = 0,21$ ) и индексом ISCA ( $\rho = 0,22$ ), и отрицательно – с HFfn ( $\rho = -0,22$ ). Для соотношения Т4/ТЗ статистически значимых корреляций выявлено не было ( $\rho > 0,05$ ).

Уровень дегидроэпиандростерон-сульфата также значимо не коррелировал ни с одним из показателей КИГ, однако, соотношение «Кортизол/ДГЭА-сульфат» положительно коррелировало с показателями, отражающими преимущественно парасимпатическую активность (SDNN ( $\rho = 0,21$ ), HF ( $\rho = 0,23$ ), HFfn ( $\rho = 0,20$ ), HF, % ( $\rho = 0,20$ ), а также с индексом централизации ( $\rho = 0,19$ )) и отрицательно – с показателями, имеющими симпатическую направленность (LFfn ( $\rho = -0,20$ ), LF, % ( $\rho = -0,21$ ), LF/HF ( $\rho = -0,21$ )). Уровни тиреотропного гормона гипофиза также имели отрицательные коэффициенты корреляции с данными КИГ, имеющими симпатический генез: LF ( $\rho = -0,23$ ) и VLF ( $\rho = -0,24$ ). Поскольку ТЗ, являющийся главным эффектором ГТТ оси, реципрочно ингибирует выброс ТТГ, а симпатическая нервная система в норме стимулирует выброс тиреоидных гормонов [504], низкие уровни трийодтиронина у детей, лишенных родительской опеки, приводят к повышению синтеза ТТГ (что было отражено выше), но, в то же время отмечается относительный дефицит симпатоадреналовой активности, что и подтверждается вышеуказанными корреляционными связями.

Инсулин также считается гормоном, возбуждающим СНС [505–507]. Инсулин стимулирует потребление и обмен глюкозы в регуляторных клетках, анатомически связанных с вентромедиальными ядрами гипоталамуса, что ведет к уменьшению их угнетающего воздействия на ствол головного мозга и растормаживает расположенные там центры симпатической регуляции [508]. Однако, по нашим данным, уровни инсулина имели обратную зависимость с активностью СНС, оцененную по величине АМо ( $\rho = -0,19$ ) и ПАПР ( $\rho = -0,19$ ), что, впрочем, объяснимо с учетом положительной корреляционной зависимости между уровнями инсулина и ISCA ( $\rho = 0,27$ ). Исходя из компонентов данного

коэффициента, уровни инсулина повышались при увеличении вклада мощности низких волн (т. е. преимущественно симпатического звена ВНС), а повышение активности центрального контура регуляции (возрастание VLF) приводило к обратному эффекту. При этом для кортизол-инсулярного соотношения выявлены отрицательные коэффициенты с ИЦ ( $\rho = -0,24$ ) и ISCA ( $\rho = -0,24$ ) и положительные – с ИАП ( $\rho = 0,19$ ) и VLF, % ( $\rho = 0,22$ ), подтверждая катаболическую направленность метаболических процессов при активизации центрального контура регуляции сердечного ритма.

Таким образом, для воспитанников домов ребенка характерна относительная недостаточность антистрессовых систем и изменения тиреоидного статуса, имеющие признаки тканевого гипотиреоза и объяснимые изменением активности тканевых дейодиназ под действием гормонов стресса (прежде всего – кортизола).

### **6.3. Факторы, влияющие на физическое развитие детей с госпитальным синдромом. Особенности регуляции роста у институализированных детей**

Физическое развитие является результатом реализации генетической программы под влиянием средовых факторов. Система регуляции роста включает гормональный каскад системы «СТГ–ИФР», а также гормоны щитовидной железы, кортизол, инсулин, половые гормоны и др., воздействующие на пластинку роста, а также обеспечивающие оптимальное нутриентное и энергетическое обеспечение процесса роста. Следовательно, различные состояния, нарушающие гормональный баланс, могут привести к патологии роста детей.

Одним из состояний, замедляющих рост, является психоэмоциональный стресс. Повышенный уровень кортизола тормозит выделение соматотропного гормона гипофизом, его стимулирующее влияние на синтез ИФР [509] и уменьшает тканевую чувствительность к ИФР [510]. Кроме того, являясь катаболическим по своей сути, кортизол вызывает задержку роста в том числе из-за переключения обмена веществ на расходование белка, а не его синтез. Одним из ярких примеров задержки физического развития, связанной с хроническим стрессом, является отставание в



развитии институализированных детей, так называемая психосоциальная низкорослость [511].

Полученные нами данные (см. раздел 3.3) свидетельствуют, что для воспитанников домов ребенка характерны более низкие, чем у детей из семей, показатели физического развития. Причем дефицит выявлен по всем направлениям: отставали как показатели роста, массы тела, окружности головы, так и вневозрастной показатель отношения массы тела к росту. Впрочем, более половины (53 %) воспитанников домов ребенка имели соотношение «Масса тела к росту» в пределах  $\pm 1 z$ , что позволило говорить об относительно равномерном снижении массово-ростовых показателей, то есть о гипостатуре. Следовательно, речь идет не о нутритивно-энергетическом дефиците, а о задержке роста иного генеза.

Основные показатели, отражающие активность оси гормона роста, отражены в Таблице 6.5.

Таблица 6.5 – Уровни СТГ и ИФР-1 у детей обследованных групп

Показатель	Дети из домов ребенка (n = 114)	Дети из семей (n = 44)	p
СТГ, мМЕ/л	3,71 ± 5,57 [Me = 0,87; 0,24–5,40]	2,62 ± 3,99 [Me = 0,89; 0,57–2,44]	0,489911
ИФР-I, нг/мл	68,22 ± 40,84 [Me = 59,07; 34,75–101,66]	53,81 ± 32,84 [Me = 41,57; 28,7–74,54]	0,047682

Как видно из Таблицы 6.5, концентрация соматотропного гормона значимо не отличалась у воспитанников домов ребенка ( $3,71 \pm 5,57$  [Me = 0,87; 0,24–5,4] мМЕ/л) от таковой у детей из семей ( $2,62 \pm 3,99$  [Me = 0,89; 0,57–2,44] мМЕ/л,  $p = 0,49$ ), уровень же инсулиноподобного фактора роста-1 в группе детей, лишенных родительской опеки ( $68,22 \pm 40,84$  [Me = 59,07; 34,75–101,66] нг/мл), значимо ( $p = 0,048$ ) превышал показатель контрольной группы ( $53,81 \pm 32,84$  [Me = 41,57; 28,7–74,54] нг/мл), что подтверждает иную, не связанную с голоданием [512], причину задержки физического развития у институализированных детей.

Дефицит нутриентов не подтвердился также содержанием белка в сыворотке крови, которое составило  $56,66 \pm 12,03$  [Me = 59,7; 44,3–68,4] г/л у воспитанников домов ребенка и  $60,07 \pm 9,75$  [Me = 61,65; 56,1–63,95] г/л у детей из семей ( $p = 0,60$ ). Также значимо не отличались уровни 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,  $p = 0,20$ ). Впрочем, уровень креатинина ( $41,24 \pm 12,68$  [Me = 42,5; 33,6–50,3] мкмоль/л и  $63,87 \pm 25,98$  [Me = 64,4; 42,9–80,45] мкмоль/л в группах «ДР» и «ДС» соответственно,  $p < 0,0001$ ) позволяет говорить о низком уровне распада белка, высокой степени его потребления тканями, что может служить рекомендацией к увеличению объема белковой пищи в рационе воспитанников домов ребенка.

С нашей точки зрения, поиск причины задержки физического развития следует сосредоточить на выявлении патогенетических изменений, развивающихся при воздействии психоэмоционального стресса, обусловленного институционализацией. Так, повышенные уровни глюкокортикоидов могут нарушать активность всех звеньев системы гормона роста. Глюкокортикоиды уменьшают мРНК ИФР-1 в хондроцитах ростовой пластинки и ингибируют базальный и индуцированный ИФР-1 синтез ДНК. Некоторые эффекты ГК на скелет могут быть фактически опосредованы снижением экспрессии ИФР-1, а также рецепторов к нему и к самому гормону роста в хондроцитах [309], что может объяснять периферическую нечувствительность к СТГ у пациентов при избыточном содержании ГК. Сниженное количество периферических рецепторов к СТГ и ИФР-1 также может опосредовать отсутствие ростостимулирующего действия СТГ при воздействии ГК [513], что мы и наблюдаем у наших пациентов.

Проведенный нами корреляционный анализ не выявил статистически значимых связей между показателями физического развития и уровнями СТГ и ИФР-1, однако отмечен ряд гормональных взаимодействий, трактуемых нами с позиций влияния системы гормонов стресса на развитие детей.

Так, уровни ИФР-1 значимо коррелировали с концентрацией адренкортикотропного гормона ( $\rho = -0,20$ ) и кортизола в стимулированной порции утренней слюны ( $\rho = -0,42$ ). Как было показано ранее (см. раздел 6.1), для воспитанников домов ребенка характерны сниженные уровни АКТГ, то есть его более высокие величины могут свидетельствовать о сохранении его адекватного регуляторного влияния на надпочечники, чем косвенно подтверждают более высокие уровни кортизола в ответ на действие стрессора. Таким образом, сохраняющая функция ГГН оси ассоциирована с более низкими показателями ИФР-1. Кроме того, уровни данного соматомедина положительно коррелировали с показателями глюкозы крови ( $\rho = 0,19$ ), отражая его роль в утилизации глюкозы. Также интересны, с нашей точки зрения, соотношения коэффициентов корреляции СТГ и ИФР-1 с уровнями тиреотропного гормона, которые оказались равны по величине, однако, обратны по знаку:  $\rho_{СТГ} = -0,27$ ,  $\rho_{ИФР-1} = +0,27$ . Как было показано J. Smuczynska и соавт. [514], гормон роста реципрочно тормозит секрецию ТТГ, что объясняет корреляционную связь между этими гормонами. В то же время для нормального роста требуется адекватный уровень тиреоидных гормонов. СТГ не стимулирует дифференцировку клеток зоны покоя у интактных животных, но в присутствии Т3 эффект отмечается, кроме того, Т3 необходим для гипертрофии хондроцитов и сосудистой инвазии зоны роста и формирования метафизарной трабекулярной кости [515]. Эффективность ИФР-1 в хондроцитах при гипотиреозе угнетена, что снижает чувствительность хряща к гормону роста [516] и, соответственно, может быть причиной заместительной гиперпродукции последнего (склонность к которой наблюдается в группе институализированных детей).

Значимых корреляций между уровнями СТГ, ИФР-1 и данными ВСР выявлено не было, также как и между данными КИГ и такими показателями физического развития, как индекс массы тела и его z-оценка, а также z-оценки веса и роста к возрасту, веса к росту. В то же время величина окружности головы (в z-баллах) значимо отрицательно коррелировала с активностью симпатического отдела вегетативной нервной системы: показателем амплитуды моды ( $\rho = -0,25$ ) и индексами ИВР ( $\rho = -0,23$ ), ИН ( $\rho = -0,23$ ), ПАПР ( $\rho = -0,22$ ) и положительно – с ВП

( $\rho = 0,25$ ). Упитанность детей традиционно оценивается также с помощью индексов физического развития. 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 ( $\rho = 0,21$ ) и отрицательно – с ВП ( $\rho = -0,22$ ), 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 (оценка роста) с уровнями стимулированного кортизола ( $\rho = 0,22$ ), то есть более высокие показатели роста встречались у детей с более сохранной реакцией на стрессор. О важности полноценной активности симпатoadреналовой системы для набора массы тела, в свою очередь, говорят положительные корреляционные зависимости уровней адреналина с показателями WHZ ( $\rho = 0,19$ ) и BAZ ( $\rho = 0,20$ ).

Кроме того, отмечены положительные коэффициенты корреляции показателей WHZ ( $\rho = 0,21$ ), WAZ ( $\rho = 0,21$ ) и BAZ ( $\rho = 0,21$ ) с индексом НОМА, а также WAZ – с уровнем гликемии натощак ( $\rho = 0,19$ ), что вполне соответствует биологическим свойствам данных показателей.

Согласно данным Я. А. Кочеткова, взрослые пациенты с депрессией имели в подростковом возрасте значительно сниженную секрецию гормона роста в течение ста минут, предшествующих наступлению сна [497], что указывает на возможную связь между регулирующими рост гормонами и развитием психических и поведенческих проблем. Однако, проведенный нами корреляционный анализ выявил лишь один значимый коэффициент корреляции – между ИФР-1 и показателем эмоциональных проблем ССТ теста ( $\rho = 0,33$ ), что может быть расценено с точки зрения большего угнетения рецепторной передачи сигнала ИФР-1 у детей с явными психологическими проблемами (напомним, что уровень по данной шкале в группах не отличался).

Как было сказано ранее, одной из причин задержки роста может быть повышенный уровень системного воспаления. Наши данные не подтверждают это предположение. Так, несмотря на то, что в группе институализированных детей уровень С-реактивного белка ( $8,9 \pm 5,62$  [Me = 8,15; 3,4–14,2] мг/л) был почти в 2 раза выше ( $p < 0,0001$ ), чем в группе контроля ( $4,85 \pm 3,4$  [Me = 3,65; 2,2–6,4] мг/л), его уровни положительно коррелировали с WHZ ( $\rho = 0,27$ ), WAZ ( $\rho = 0,22$ ), BAZ ( $\rho = 0,26$ ) и ИМТ ( $\rho = 0,27$ ) в группе детей, лишенных родительской поддержки.

Таким образом, наиболее вероятной причиной задержки роста у воспитанников домов ребенка является угнетение высокими уровнями глюкокортикоидов рецепторной передачи сигнала инсулиноподобного фактора роста-1. Кроме того, мы не проводили определение вечерних показателей гормона роста, нарушение циркадной ритмичности синтеза которого также может быть причиной нарушений физического развития у детей, живущих в домах ребенка.

#### **6.4. Причины задержки нервно-психического развития у институализированных детей**

Нервная система – одна из наиболее динамично развивающихся в раннем детстве и соответственно, наиболее уязвимая. Множество факторов может оказывать неблагоприятное влияние на развивающуюся нейрональную сеть, приведя в итоге к эмоциональным, психическим, когнитивным нарушениям. Развитие навыков соответствует созреванию различных отделов головного мозга, причём процесс протекает поступательно – одни навыки являются базой для развития следующих, более сложных, при этом развитие одного направления, как правило, сопровождается менее выраженной динамикой остальных. Такая асинхронность, наблюдаемая также в отношении НПР и ФР, имеет свой биологический смысл – позволяет сосредоточить ресурсы, перераспределить нагрузку для обеспечения максимальной эффективности происходящих изменений. Подчиняясь генетически определенной программе, нервно-

психическое развитие, при этом, достаточно чувствительно к внешним воздействиям. Отсутствие навыков отражает отсутствие сформированности нормальной нейрональной сети, которая может быть следствием трех процессов в нервной ткани: некроза или апоптоза нейронов, а также отсутствия адекватной нейротрофической поддержки (как из-за низкой стимуляции, так и из-за угнетения, например, глюкокортикоидами).

Поскольку большинство детей, поступающих в дома ребенка, имеют диагноз перинатального поражения ЦНС, нами были изучены маркеры повреждения нейронов (нейронспецифическая енолаза) и апоптотической активности (фактор некроза опухоли- $\alpha$ ), а также содержание одного из основных нейротрофинов – нейротрофического фактора головного мозга (BDNF). Полученные результаты отражены в Таблице 6.6.

Таблица 6.6 – Содержание НСЕ, ФНО- $\alpha$  и BDNF в сыворотке крови детей обследованных групп

Показатель	Дети из домов ребенка (n = 114)	Дети из семей (n = 44)	p
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	2,97 $\pm$ 1,99 [Me = 2,58; 1,35–3,84]	1,38 $\pm$ 0,84 [Me = 1,3; 0,7–2,05]	< 0,0001
НСЕ, нг/мл	3,86 $\pm$ 2,73 [Me = 2,87; 1,84–4,8]	5,11 $\pm$ 8,57 [Me = 2,84; 1,79–3,87]	0,473002
BDNF, пг/мл	76,42 $\pm$ 57,01 [Me = 57,55; 23,4–138,4]	162,55 $\pm$ 123,86 [Me = 128,06; 74,67–208,62]	< 0,0001

Как видно из Таблицы 6.6, уровень нейронспецифической енолазы (внутриклеточный фермент ЦНС, высвобождаемый при разрушении нейронов) в группе воспитанников домов ребенка был несколько ниже (3,86  $\pm$  2,73 [Me = 2,87; 1,84–4,8] нг/мл), чем в группе детей из семей (5,11  $\pm$  8,57 [Me = 2,84; 1,79–3,87] нг/мл, p = 0,47), что позволяет говорить о минимальном разрушении нейронов у институализированных дошкольников. При этом ФНО- $\alpha$ , являющийся одним из показателей апоптотической активности, был более, чем в 2 раза выше

( $p < 0,0001$ ) в группе детей из домов ребенка ( $2,97 \pm 1,99$  [Me = 2,58; 1,35–3,84] пг/мл), по сравнению с показателем детей из семей ( $1,38 \pm 0,84$  [Me = 1,3; 0,7–2,05] пг/мл). Высокий уровень данного цитокина с одной стороны подтверждает полученные нами ранее данные о повышенном содержании в группе институализированных детей [132], с другой стороны – соотносится с повышенным содержанием СРБ, свидетельствуя о более высоком уровне системного воспаления в данной группе детского населения.

Литературные данные о влиянии материнской депривации на уровень BDNF неоднозначны. До получения результатов, мы могли ожидать как низкие его уровни, связанные с дефицитом стимулирующих влияний и воздействием глюкокортикоидов, так и высокие показатели, обусловленные началом занятий с педагогическим составом и, также, воздействием кортизола. Полученные результаты подтвердили первую гипотезу. Уровни нейротрофического фактора головного мозга у воспитанников домов ребенка оказался более, чем в 2 раза ниже по сравнению с показателями детей из семей ( $76,42 \pm 57,01$  [Me = 57,55; 23,4–138,4] пг/мл против  $162,55 \pm 123,86$  [Me = 128,06; 74,67–208,62] пг/мл в группах «ДР» и «ДС» соответственно,  $p < 0,0001$ ). При этом соотношение BDNF/ФНО- $\alpha$  в группе детей, лишенных родительской опеки, составило  $44,04 \pm 60,6$  [Me = 22,81; 10,14–50,49] у. е., что в 6,8 раза ниже, чем в группе контроля –  $300,95 \pm 625,13$  [Me = 81,92; 56,2–215,63] у.е. ( $p < 0,0001$ ).

Кроме вышеназванных показателей важными, с нашей точки зрения, представляются выявленные корреляционные связи с показателями нервно-психического развития. Так, уровень НСЕ отрицательно коррелировал с DQ по шкале «Самообслуживание» Формализованной карты ( $\rho = -0,19$ ), а ФНО- $\alpha$  – с баллами по шкале «Слуховое восприятие» ( $\rho = -0,21$ ). В то же время уровень нейротрофического фактора головного мозга продемонстрировал прямую зависимость с развитием экспрессивной речи ( $\rho = 0,20$ ) и интеллекта ( $\rho = 0,21$ ), оцененным с помощью Формализованной карты. Полученные данные свидетельствуют о преимущественной важности нейротрофической поддержки для полноценного когнитивного развития институализированных детей.

Корреляционный анализ, проведенный для выявления зависимостей между концентрациями гормонов, рассматривавшихся в разделах 6.1 и 6.2, и показателями НПР также выявил значимые коэффициенты корреляции. Так, показатель тонкой моторики, оцененный с помощью Денверского теста, был обратно пропорционален концентрации кортизола в вечерних порциях ( $\rho = -0,30$ ), а также уровням АКТГ ( $\rho = -0,22$ ) и пролактина ( $\rho = -0,20$ ), но, в то же время, положительно коррелировал с содержанием адреналина в сыворотке ( $\rho = 0,33$ ), отражая тем самым негативное влияние аллостатической нагрузки и нарушений в ГГН системе на развитие тонкой моторики у детей, а также важную роль адекватной реакции симпатoadреналовой системы для этого вида развития. Однако, данная зависимость открывает и реабилитационные возможности – упражнения, направленные на развитие тонкой моторики, могут иметь терапевтический потенциал и восстанавливать функционирование регуляторных систем.

И если проведенный корреляционный анализ для всех детей, без учета опыта институционализации выявил положительную связь трийодтиронина с тонкой моторикой ( $\rho = 0,19$ ) и развитием речи ( $\rho = 0,18$ ), то в группе воспитанников домов ребенка, отрицательные коэффициенты корреляции выявлены для уровней общего тироксина и показателей «Индивидуально-социальное развитие» ( $\rho = -0,20$ ), «Грубые моторные навыки» ( $\rho = -0,20$ ), «Развитие речи» ( $\rho = -0,22$ ), а также общего балла Денверского теста ( $\rho = -0,29$ ), что, вероятно, следует расценивать с позиций негативного влияния дисбаланса в ГГТ системе на нервно-психическое развитие, которое косвенно подтверждается преобладанием отрицательных коэффициентов корреляции между соотношением Т4/Т3 и большинством показателей НПР (однако вышеуказанные корреляционные зависимости не были статистически значимы,  $p > 0,05$ ).

В свою очередь, интересными представляются также связи показателей нейротрофической поддержки и нейронального разрушения с гормонами, участвующими в стрессовой реакции.

Так, более высокий уровень НСЕ был ассоциирован с более высокими концентрациями трийодтиронина ( $\rho = 0,29$ ) и адреналина ( $\rho = 0,46$ ). Такие



зависимости можно расценивать как отражение влияния нейротрофической терапии, проводимой детям с перинатальным поражением ЦНС, а также с позиций более активной нейрональной перестройки у детей с сохранной симпатoadреналовой и тиреоидной системами. В этом же ключе следует рассматривать и отрицательные коэффициенты корреляции между НСЕ и уровнями кортизола в вечерней порции ( $\rho = -0,20$ ), мелатонина в утренней порции ( $\rho = -0,40$ ) и ТТГ ( $\rho = -0,24$ ), а также с показателем VLF, % ( $\rho = -0,21$ ) КИГ. Фактор некроза опухоли- $\alpha$  значимо ни с одним из рассматриваемых гормонов и показателей ВСП не коррелировал.

Нейротрофический фактор головного мозга, в свою очередь, также положительно коррелировал с уровнями адреналина ( $\rho = 0,32$ ) и отрицательно – с уровнями мелатонина в утренней ( $\rho = -0,66$ ) и вечерней ( $\rho = -0,29$ ) порциях, а также с содержанием ДГЭА ( $\rho = -0,30$ ) и пролактина ( $\rho = -0,22$ ). На первый взгляд, отрицательная зависимость между концентрацией нейротрофического фактора и уровнями веществ, оказывающих антистрессорный эффект, кажется нелогичной. Однако, если учесть содружественность действия BDNF и Т3 и отрицательную корреляцию между Т3 и утренним мелатонином ( $\rho = -0,21$ ), следует рассматривать изменения BDNF как реакцию на сглаженность суточных ритмов и низкие уровни Т3. Уровни BDNF значимо ни с одним из показателей КИГ не коррелировали.

Кроме показателей нейронального повреждения и нейротрофической поддержки, нами определено содержание в сыворотке крови серотонина и дофамина – веществ, концентрация которых изменяется при нарушении психической функции (например, при депрессии, тревожных расстройствах [517; 518]), а также магния – микроэлемента, участие которого в стрессовой реакции неоднократно обосновано [519; 520].

Полученные результаты отражены в Таблице 6.7, данные которой свидетельствуют о значимо более низких концентрациях дофамина у детей, живущих в домах ребенка ( $29,47 \pm 21,53$  [Me = 22,5; 11,0–44,0] пг/мл), по сравнению с показателями детей из семей ( $129,41 \pm 137,39$  [Me = 90,5; 43,5–131,0] пг/мл,  $p < 0,0001$ ).

Таблица 6.7 – Содержание дофамина, серотонина и магния в сыворотке крови детей обследованных групп

Показатель	Дети из домов ребенка (n = 114)	Дети из семей (n = 44)	p
Дофамин, нг/мл	29,47 ± 21,53 [Me = 22,5; 11,0–44,0]	129,41 ± 137,39 [Me = 90,5; 43,5–131,0]	< 0,0001
Серотонин, нг/мл	159,18 ± 79,33 [Me = 150,5; 99,4–199,4]	143,36 ± 82,48 [Me = 138,4; 85,6–166,68]	0,129843
Магний, ммоль/л	1,0 ± 0,11 [Me = 1,02; 0,9–1,1]	0,96 ± 0,05 [Me = 0,96; 0,92–0,99]	0,021001

Как известно, дофамин является гормоном вознаграждения [521], система которого значимо нарушается при стрессе [522], а также СДВГ [523]. Высокая частота последнего в группе институализированных детей неоднократно доказана и данный синдром входит в группу проблем, специфичных для депривации [46]. Следует отметить, что уровни дофамина имели слабую, статистически не значимую, но отрицательную корреляционную связь с выраженностью гиперактивности в группе институализированных детей. Однако, дофамин плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, но является предшественником в синтезе норадреналина, то есть в данном случае речь идет скорее о нем, как о расходуемом материале, используемом в синтезе гормонов САС.

Серотонин является еще одним биогенным амином, сочетающим роль гормона и нейромедиатора. Не проникает через ГЭБ, в то же время его недостаток связан с сезонным аффективным нарушением и депрессией [524; 525]. Согласно нашим данным, уровни серотонина у воспитанников домов ребенка (159,18 ± 79,33 [Me = 150,5; 99,4–199,4] нг/мл) и детей из семей (143,36 ± 82,48 [Me = 138,4; 85,6–166,68] нг/мл) значимо не отличались (p = 0,13), однако выявлена значимая (p < 0,05) положительная корреляционная связь между уровнями данного амина и BDNF в группе контроля (p = 0,61), которая не подтвердилась в группе институализированных детей. Следует отметить, что взаимосвязи

нейротрофического фактора головного мозга с системой серотонина являются наиболее значимым с точки зрения влияния стресса, поскольку серотонин и BDNF считаются главными «игроками» в механизмах нейрогенеза и нейропластичности. У трансгенных мышей с дефицитом BDNF значительно снижена по сравнению с нормой серотонинергическая иннервация коры и гиппокампа. Следовательно, низкие уровни BDNF и отсутствие связи его уровней с уровнями серотонина свидетельствуют о нарушении синергичности их взаимодействий, вероятно, вследствие воздействия длительно повышенных уровней глюкокортикоидов и возникшего в этой связи десинхроноза (уровни серотонина отрицательно коррелировали с содержанием утреннего мелатонина,  $\rho = -0,21$ ). Следует отметить, что серотонин также ограничивает активность СНС, уменьшая возбуждение адренергических центров и, тем самым, лимитирует стресс-реакцию, что, в свою очередь, подтверждается отрицательной корреляцией с VLF ( $\rho = -0,20$ ).

Магний является одним из наиболее потребляемых при стрессе микроэлементов, следовательно, можно было ожидать гипوماгнмию в группе воспитанников домов ребенка. Однако, полученные нами данные продемонстрировали обратный результат. Так, в группе институализированных дошкольников уровень магния составил  $1,0 \pm 0,11$  [Me = 1,02; 0,9–1,1] ммоль/л, в то время как в группе контроля –  $0,96 \pm 0,05$  [Me = 0,96; 0,92–0,99] ммоль/л ( $p = 0,02$ ), при этом положительно коррелируя с уровнями кортизола во всех порциях ( $\rho_{\text{базальный}} = 0,19$ ,  $\rho_{\text{стимулированный}} = 0,28$ ,  $\rho_{\text{вечерний}} = 0,30$ ) и отрицательно – с вечерними показателями мелатонина ( $\rho = -0,24$ ). Мы расцениваем данные зависимости исходя из высокой потребности в магнии при стрессе, которая приводит как к увеличению его всасывания, так и мобилизации его из депо. В то же время дальнейшие исследования должны быть направлены на поиск тканевого дефицита магния (в том числе – изучение его содержания в волосах).

Таким образом, нарушение нервно-психического развития институализированных детей является результатом комплекса неблагоприятных воздействий, влияющих на развитие головного мозга: высокие уровни кортизола, подавляющие как нейротрофическую поддержку (подтверждается значимо более

низкими уровнями BDNF у воспитанников домов ребенка), так и ГГТ ось, а также приводящие к относительному дефициту ДГЭА-сульфата, выполняющего защитную роль при стрессе. Все вышесказанное приводит к дисбалансу нейротрансмиттеров и нарушению естественного течения нейрогенеза и нейропластичности.

### **6.5. Кластерный анализ межгормональных взаимодействий**

Множественность корреляционных связей, выявленных между показателями гормонального и биохимического анализов, не позволяют полноценно представить их взаимодействия, для чего был проведен кластерный анализ между переменными. Согласно мнению А. Д. Наследова [526], кластерный анализ, проведенный для переменных, является своеобразным аналогом факторного анализа и позволяет судить о содружественности изменений тех или иных показателей. Кластерный анализ имеет два основных параметра: метод слияния в кластеры (алгоритм кластеризации) и метод определения меры расстояния (меры сходства) изучаемых переменных. Нами были выбраны следующие параметры: метод Ward (Варда), который использует принципы дисперсионного анализа для оценки расстояний между кластерами [527], и Эвклидово расстояние в качестве меры сходства. Следует отметить, что перед кластеризацией, для исключения влияния размерности изучаемых показателей, данные для каждой переменной были стандартизированы.

Результаты кластерного анализа представлены на Рисунке 6.4, исходя из которого, все переменные разделились на два больших кластера: нижний, включивший в себя показатели, характеризующие функционирование ГГН системы (АКТГ, кортизол, пролактин), а также инсулин и дофамин, и верхний, состоящий из оставшихся гуморальных показателей и разделенный, в свою очередь, на субкластеры.

Прежде всего интересно подразделение нижнего кластера на два субкластера. Один из них включал вечерний кортизол и инсулин, а также примкнувший к ним на втором уровне дофамин, из чего можно предположить более высокие

концентрации инсулина у детей с высокими показателями глюкокортикоидов перед сном. Включение в анализ индекса НОМА приводит к его ассоциации с уровнями инсулина, отражая таким образом влияние высоких доз кортизола перед сном на инсулинорезистентность.

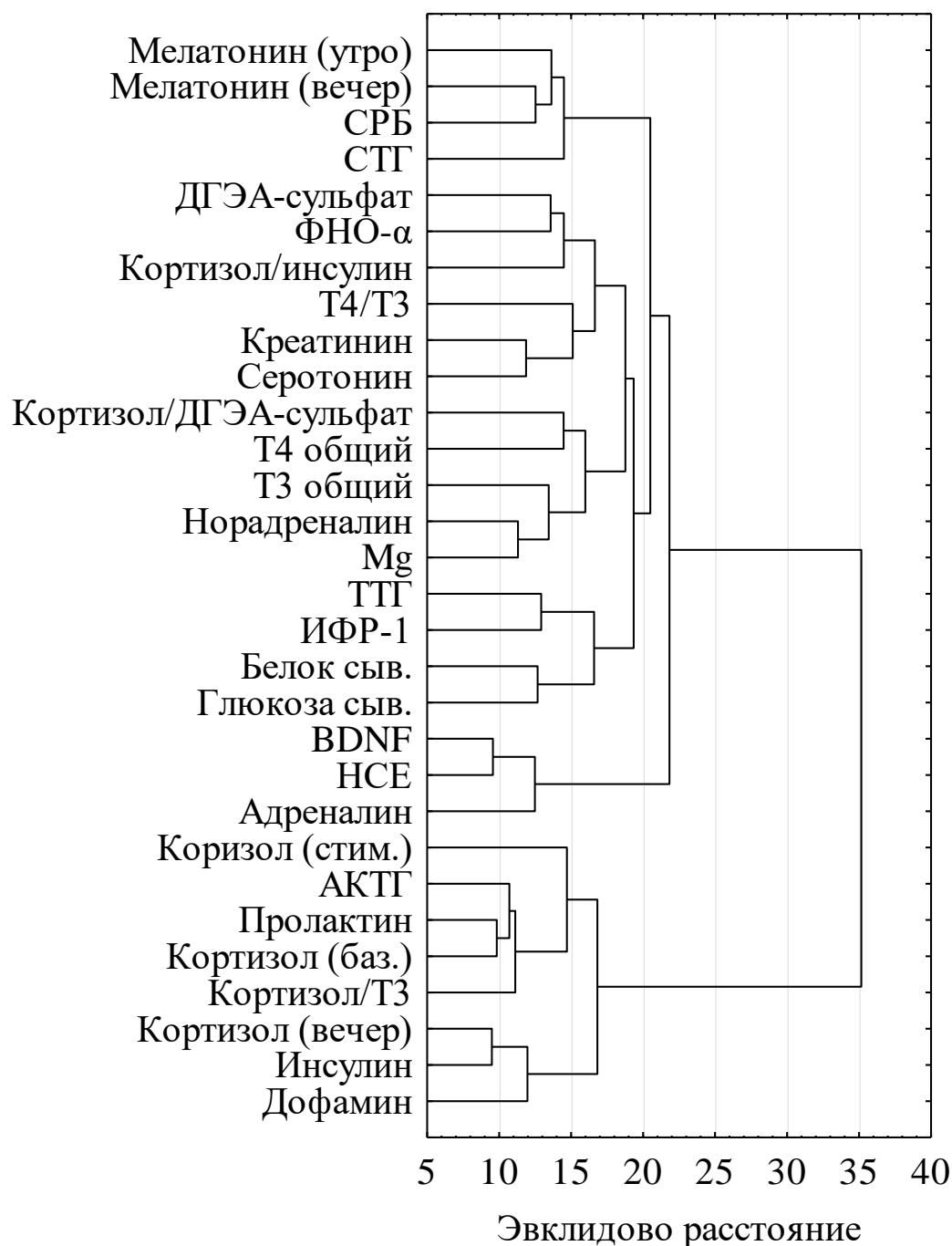


Рисунок 6.4 – Результаты кластерного анализа изучаемых показателей

Показатель дофамина имел схожую направленность изменений, что согласуется с данными L. J. Underland и соавт. [528], которые выявили повышение

концентрации инсулина и С-пептида во время инфузии дофамина. Второй субкластер нижнего кластера состоял преимущественно из показателей, отражающих функционирования ГГН оси и ее влияние на тиреоидную систему. Так, базальный кортизол был объединен с пролактином, что соответствует роли последнего в стрессовой реакции [479]. В свою очередь, эта группа была объединена с АКТГ и, далее, с показателем соотношения кортизол/Т3, отражая таким образом угнетающее влияние избыточной активности ГГН системы на синтез трийодтиронина. Кроме вышеназванных, в данный субкластер входил стимулированный уровень кортизола, дополняя однонаправленность изменений глюкокортикоидного профиля.

Верхний кластер разделялся на два субкластера: меньший, включавший только 3 показателя, BDNF, HSE и адреналин, и больший, который составили остальные 19 показателей. Сочетанность изменений нейротрофинов и HSE объяснима выбросом BDNF в ответ на разрушение нейронов, а также большей потребностью в этом веществе у детей с более выраженным повреждением мозга вследствие перинатальной энцефалопатии. Уровни адреналина имели одинаковый тренд с BDNF, что отражает как угнетающее действие высоких концентраций кортизола на обе системы (нейротрофическую и симпатoadреналовую), так и может быть обусловлено взаиморегулирующими связями этих систем [529; 530]. Из других субкластеров стоит обратить внимание на однонаправленность показателей мелатонина с соматотропным гормоном гипофиза, что позволяет говорить о значимости циркадной ритмичности для синтеза последнего и предложить для дальнейших исследований изучение суточной ритмичности СТГ в группе институализированных детей.

Важным, с нашей точки зрения, является объединение в субкластеры нижнего уровня тироксина и соотношения кортизол/ДГЭА-сульфат, а также Т3 и норадреналина с магнием, что можно рассматривать с позиций как негативного влияния кортизола (точнее, его преобладания над ДГЭА) на уровни Т4 (высокие

уровни Т4 могут быть связаны с угнетением дейодиназ глюкокортикоидами), так и положительного влияния СНС и магния на функционирование ГГТ оси. Близость ФНО- $\alpha$  и ДГЭА-сульфата мы, в свою очередь, рассматриваем как результат антиапоптотического действия последнего [531].

Таким образом, кластерный анализ подтвердил однонаправленность изменений ГГН системы, позволив выделить ряд ранее скрытых связей (BDNF и HSE, тироксина и соотношения кортизол/ДГЭА-сульфат, а также Т3 и норадреналина).

Полученные нами результаты характеристик гормонального статуса и ряда биохимических показателей позволяют говорить о высокой стрессовой нагрузке, характерной для институализированных детей, что подтверждается гиперпродукцией глюкокортикоидов. Однако, наряду с этим, нарушена как суточная ритмичность синтеза последних, так и полноценный ответ на стрессор, что, учитывая низкое содержание адреналина сыворотки в этой группе детей, позволяет говорить о переходе стадии напряжения компенсации в стадию декомпенсации, то есть о формировании дистресса.

Наиболее вероятными причинами задержки физического развития, при этом, представляется нарушение рецепторной передачи сигнала ИФР-1, а также 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 также выраженным дефицитом нейротрофической поддержки, который подтвержден сниженными в 2 раза по сравнению с группой контроля уровнями нейротрофического фактора головного мозга.

В обобщенном виде схема патогенеза задержки физического и нервно-психического развития у детей, лишенных родительской опеки, представлена на Рисунке 6.5.



Рисунок 6.5 – Обобщенная схема основных патогенетических механизмов формирования задержки развития институализированных детей при госпитальном синдроме (сплошная линия – угнетающее влияние, пунктир – стимулирующее влияние, курсив – вероятные звенья патогенеза)

Наши данные о формировании недостаточности регуляторных систем: сниженная реактивность системы кортизола в ответ на действие острого стрессора (венепункции), а также низкое содержание адреналина в сыворотке и относительный дефицит симпатического отдела вегетативной нервной системы по данным кардиоинтервалографии, особенно в сочетании с неадекватной реакцией на ортостатическую пробу (повышение парасимпатического компонента), также свидетельствуют о переходе стрессовой реакции в стадию декомпенсации. Учитывая среднюю продолжительность институционализации у детей, вошедших в наше



исследование (медиана – 1,6 года), а также данные BEIP [351], M. H. van IJzendoorn и соавт. [13], E. Espié и соавт. [352], выявивших, что продолжительность более 12–24 месяцев является критичной для обратимости возникших изменения, мы считаем, что полученные нами данные отражают формирование дистресса и позволяют предложить ряд вмешательств, направленных на восстановление функционирования регуляторных систем и предотвращение развития необратимых последствий, то есть сохранение потенциала для дальнейшего развития детей, лишенных родительской опеки.

## ГЛАВА 7

### РАЗРАБОТКА И ФОРМИРОВАНИЕ КОМПЛЕКСА ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ АБИЛИТАЦИОННО- РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ И ОЦЕНКА ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ

#### 7.1. Обоснование комплекса дифференцированных абилитационно- реабилитационных мероприятий, проводимых детям, проживающим в условиях дома ребенка

Основываясь на результатах изучения функционирования регуляторных систем у воспитанников домов ребенка, нами разработан комплекс дифференцированных абилитационно-реабилитационных мероприятий (КДАРМ), действие которого направлено прежде всего на снижение стрессогенности окружающей среды и уменьшение депривационного давления. Поэтому одной из основных целей наших разработок было формирование условий, способствующих «открытию окна возможностей» для приобретения ребенком соответствующих его возрасту навыков и догоняющего развития.

Разработка вышеуказанного комплекса основывалась на понимании синдрома госпитализма, как процесса, имеющего две основных составляющих: 1) изменение регуляторных систем в ответ на комплексный, как по структуре, так и по воздействию, хронический стрессор – институционализацию, с непременно сопутствующей ей материнской депривацией и 2) комплексная (сенсорная, эмоциональная, социальная) депривация – обеднение среды, которое обуславливает её низкий развивающий потенциал.

Институционализацию многие авторы характеризуют как «токсический» стресс [289; 300; 532], подчеркивая тем самым как её неблагоприятное влияние на развитие ребенка, так и усугубление этого влияния по мере пребывания в

учреждении. То есть, чем дольше ребенок подвергается условиям интернатного учреждения, тем более выражены проявления госпитального синдрома.

Поскольку патогенез госпитального синдрома является сложным многоуровневым процессом, затрагивающим как все компоненты лимбико-гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, так и других регуляторных систем, следовательно, решение проблемы должно быть, дифференцированным, комплексным, разноуровневым. Прежде всего, мероприятия, проводимые сотрудниками домов ребенка под общим контролем педиатрической службы, должны быть подчинены основной цели – нормализации деятельности систем, обеспечивающих аллостатические изменения: вегетативной, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, мелатониновой и др. Как известно, уровень кортизола может быть изменен при воздействии различных внешних вмешательств. В данном случае показаны любые мероприятия, уменьшающие тревожность и отвлекающие ребенка от сложной жизненной ситуации, то есть снижающие отрицательные воздействия на психику и, через лимбическую систему, на функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

К таким мероприятиям могут быть отнесены: оптимизация режима дня (увеличение прогулок утром и вечером, сон на свежем воздухе), закаливающие процедуры, музыкотерапия, лекотерапия (терапия с помощью игрушек) и сказкотерапия [533], проводимые психологами. Кроме того, в состав комплекса нами были включены 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, что давало возможность детям на личностную реализацию: личное пространство, индивидуальное общение со взрослыми, личное время.

В качестве метода, снижающего стресс, использовалась фототерапия яркими (5000 Лк и более) лампами солнечного спектра, антистрессовая эффективность которых показана при различных состояниях, в том числе в детском возрасте [405]. С. М. Jung и соавт. [386] показали выраженный эффект воздействия яркого утреннего света на уровень кортизола. Секретция глюкокортикоидов, в свою

очередь, также может регулироваться мелатонином [534]. Действие фототерапии происходит через возбуждение супрахиазматического ядра ярким светом. При воздействии света его нейроны ингибируют клетки паравентрикулярного ядра гипоталамуса, отвечающие за стимуляцию эпифиза и выработку мелатонина. Таким образом, супрахиазматическое ядро является мощнейшим регулятором деятельности эпифиза и формирования циркадианных ритмов, способствуя поддержанию состояния бодрствования в дневное время суток и сна – в ночное время. Показано, что применение лечебных ламп для фототерапии ярким светом способно изменить суточные ритмы, в том числе – ритм синтеза мелатонина. В то же время, известен антистрессовый эффект последнего [535] и его влияние на активность ГГН оси [477; 536].

Для воспитанников домов ребенка характерно нарушение световой гигиены: прогулки происходят редко, большую часть времени дети проводят в закрытом помещении, где количество солнечного спектра, попадающего на сетчатку, значительно уменьшается. Кроме того, отсутствие прогулок в вечернее время заменяется пребыванием ребенка в помещении с искусственным освещением, что удлиняет световой день, увеличивая количество импульсов от супрахиазматического ядра, создавая световую загрязненность. Полученные нами данные об уплощении кривой синтеза мелатонина у институализированных дошкольников стали предпосылкой для обоснованного назначения фототерапии и изменения режима дня. Учитывая характерный для данного возраста высокий уровень активности детей и данные о различном влиянии фототерапии на сдвиг ритма синтеза мелатонина [405; 537], использовалось непрерывное воздействие света в течение часа после пробуждения. При этом дети сохраняли свой обычный режим активности: играли, принимали пищу. В качестве источника света использовались лампы Lumie Brightspark, в которых используются две лампочки PLL/24W/860, дающие световой поток холодного белого цвета, обогащенного синим (цветовая температура 6400 К), освещенностью 10000 люкс на расстоянии 20 см. Данные лампы являются сертифицированным медицинским устройством,

эффективность которого показана при лечении сезонного аффективного расстройства.

Согласно литературным данным, побочные эффекты и реакции от использования яркого света встречаются редко. Среди наиболее частых побочных эффектов [538] отмечаются чувство «напряжения глаз» (17 %), головная боль (19 %), тошнота (7 %) и ощущение «напряжения» (14 %) [539]. Согласно данным Р. J. Schwartz и соавт. [540], лечение светом 59 пациентов с сезонным аффективным расстройством в среднем в течение девяти зим, не привело к формированию каких-либо изменений со стороны глаз. Р. F. Gallin и соавт. [541] у 50 пациентов до и через 2–4 недели после терапии ярким светом, а также у 17 пациентов с историей длительного лечения в течение нескольких лет проведены тесты: острота зрения, показатель внутриглазного давления, биомикроскопия с помощью щелевой лампы, прямая и непрямая офтальмоскопия, оценка цветового зрения и полей зрения, фотография глазного дна, сетка Амслера, подвижность глаз, реакция зрачков, чувствительность к контрасту, стереопсис, и тест на макулярный стресс. Углубленное офтальмологическое обследование не выявило глазной патологии [539].

Для исключения возможных побочных эффектов, нами была проведена предварительная экспозиция данного метода освещения 15 взрослым добровольцам в течение 60–120 минут с расстояния 50 см на протяжении 3 месяцев. Лампы располагали в поле зрения пациентов. Ни у одного пациента не было выявлено жалоб и офтальмологических изменений. После тестирования на взрослых добровольцах в течение двух недель проводилось увеличение времени нахождения детей рядом с лампами (с 10 минут в первый день – до 60 минут на четырнадцатый день). Перед началом курса терапии все дети осмотрены офтальмологом и исключена офтальмологическая патология. Лампы включались на 60 минут во время игры и приема пищи. Дети постоянно опрашивались для своевременного предупреждения возможных побочных эффектов. С детьми постоянно находились сотрудники дома ребенка, следившие за поддержанием

расстояния, наличием признаков утомления глаз и предупреждавшие длительный взгляд на лампу.

Показано, что воздействие яркого света способствует улучшению когнитивных функций, как в связи с улучшением циркадианных ритмов сон–бодрствование, так и с опосредованным активирующим влиянием яркого света на структуры мозга, ответственные за обеспечение внимания и памяти [537; 542].

Стимуляция когнитивного развития детей предполагала также использование таких общепринятых подходов, как обогащенная сенсорная среда, пальчиковые игры и пальчиковая гимнастика, игровая и изобразительная деятельность. В качестве обогащенной среды использовался комплекс сенсорных раздражителей, разработанный О. М. Филькиной с соавт. [290] в нашей модификации, которая состояла в увеличении зрительных раздражителей при фототерапии и ограничении освещения после полдника (максимально возможное время вечером дети проводили на улице), а также увеличении тактильной стимуляции при использовании бизибордов, пальчиковой гимнастики и пальчикового самомассажа, проводившегося в игровой форме. Также изменен подход к объему и выбору просматриваемого детьми визуального контента (мультфильмов), увеличено количество сеансов музыкотерапии (добавлен дополнительный сеанс во время индивидуальной игры). Преимущественно использовалась классическая и популярная музыка. При этом список произведений, звучавших во время индивидуальной игры и игры в малых группах, составлялся с учетом исходного типа вегетативной реактивности [543–547].

Основная группа была разделена на две подгруппы по типу вегетативной реактивности, как критерию, свидетельствующему прежде всего о резервных возможностях ВНС: подгруппу «А» составили 34 ребенка (17 мальчиков и 17 девочек) с асимпатотоническим типом вегетативной реактивности. В группу «Н» соответственно, были включены 18 мальчиков и 10 девочек с нормотоническим (27 детей) или гиперсимпатотоническим (1 ребенок) типом вегетативной реактивности. Средний возраст детей составил в подгруппе «А» составил  $4,19 \pm 0,71$  [Me = 4,29; 3,57–4,63] года, в подгруппе «Н» –  $4,16 \pm 0,62$  [Me = 4,22; 3,55–4,66] года ( $p = 0,92$ ),

продолжительность институционализации соответственно  $1,93 \pm 1,27$  [Me = 1,71; 0,86–2,93] и  $1,71 \pm 1,02$  [Me = 1,53; 0,9–2,29] года ( $p = 0,75$ ).

В случае асимпатотонического варианта вегетативной реактивности включалась музыка, чье действие доказанно влияет на активность ВНС [548]. Согласно данным Т. McPherson и соавт. [544], пассивная музыкотерапия увеличивает соотношение LF/HF, активная оказывает противоположное действие. Кроме того, R. U. Krabs и соавт. показано на группе пациентов с болезнью Крона [549], что медленная музыка снижает SDNN, а N. Madjar и соавт. показали, что спокойная музыка вызывает значимое снижение ВСР у детей с СДВГ [550].

В качестве основного компонента списков воспроизводимых композиций для детей с нормотонией включались «Маленькая ночная серенада» (часть № 2), «Колыбельная» В. А. Моцарта, «Зима» (цикл «Времена года» А. Вивальди), «Осенняя песенка», «Баркарола» из 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 [551]. 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. Григ; «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 [552], 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, показавшие свое положительное влияние на вегетативный статус и сердечный ритм [553]. Громкость устанавливалась на уровне 20–30 децибел. Эффект ответа на музыкотерапию контролировался с помощью КИГ.

Изменения подбора визуального контента также подчинялся вышеуказанным параметрам: детям с избыточным преобладанием ПСНС демонстрировались мультфильмы «По дороге с облаками» (1984, режиссер – Юрий Бутырин), «Как Львёнок и Черепаха пели песню» (1974, режиссёр – Инесса Ковалевская) и др. Для детей с гиперсимпатикотонией предпочтение отдавалось мультфильмам, основанным на сказках В. Г. Сутеева («Мешок яблок» и др.).

Закаливающие процедуры проводились по стандартным методикам и включали: воздушные ванны; проветривание; поддержание оптимального температурного режима в помещении (+18–+20 °С); ежедневные прогулки на свежем воздухе по 2–3 часа утром и 1,5–2 часа вечером (причем прогулки старались проводить в любую погоду), соответствующая сезону и температуре одежда; световоздушные ванны в тени деревьев в теплое время, закаливание водой (мытьё рук после сна или пользования туалетом тёплой водой с мылом, попеременное умывание рук до локтей, лица, шеи, верхней части груди тёплой и прохладной водой, чистка зубов с последующим полосканием полости рта прохладной водой, полоскание горла кипячёной водой после приёма пищи с постепенным снижением её температуры с 36 до 22 °С на 1°С каждые 5 дней); обтирания тела (сухое, влажное со снижением температуры), контрастное обливание стоп, рук, общие обливания тела). В качестве дополнительного стимулятора стоп использовался массажный коврик (производитель – ООО «Ортодон, г. Ростов-на-Дону, РФ).



Еще одним важным фактором, стимулирующим как физическое, так и нервно-психическое развитие детей, было увеличение сеансов повышенной физической активности (введение физкультурминуток), активных игр (направляемых и контролируемых воспитателем) в помещении и на прогулках, внедрение сеансов купания в открытом бассейне летом.

Физкультурминутки проводились каждый час по 2–3 минуты (кроме периодов дневного и ночного сна). Поскольку воспитанники домов ребенка в определенной степени подвержены гиподинамии, вместе с тем показано, что физическая активность увеличивает уровни нейротрофинов, способствуя тем самым когнитивному развитию детей [554], подвижность детей стимулировалась, увеличивался удельный вес активных игр как во время прогулки так и в помещении.

Для стимуляции линейного роста использовалась модификация диеты с увеличением в рационе количества продуктов с высоким инсулярным индексом. Инсулин и ИФР-1 при воздействии на клетку запускают каскады реакций, которые сходятся внутриклеточно на уровне синтеза IRS-протеина, в последующем потенцируя синтез белка. Доказано, что пища с высоким содержанием белка (аминокислоты, для которых, как и для глюкозы, инсулин увеличивает проницаемость на клеточной мембране), и пища, содержащая много жиров (жиры увеличивая инсулинорезистентность, ведут к компенсаторной гиперинсулинемии) стимулируют синтез и секрецию инсулина. Соответственно, увеличить инсулинемию также может большое количество и особый характер белка и жиров в пище: молочный белок и жирная пища способствуют гиперинсулинемии. Но жирная пища снижает секрецию ИФР-1 за счет окислительного стресса, а белковая повышает синтез СТГ и факторов роста в тканях. В противоположность инсулину, ИФР-1 (который имеет с ним схожее строение и, частично, – действие, а также общих предшественников) повышает расщепление жиров и еще больше повышает синтез белка и рост мышечной ткани и вообще тканей. У взрослых высокий инсулиновый индекс пищи на ночь нежелателен при избытке массы тела и гиподинамии ввиду усиления липогенеза, у детей же характерная для этого возраста высокая активность и постоянные физические нагрузки вызывают повышенный

ответ и секрецию СТГ и ИФР-1. При этом возможный липогенез нивелируется физиологической гиперсекрецией ИФР-1, активизирующего метаболизм костно-мышечной системы. В такой ситуации инсулин преимущественно используется для проведения внутрь клетки глюкозы, как энергетического субстрата для роста и развития, и аминокислот – для роста костно-мышечной системы.

Поэтому детям, имевшим отставание в росте  $-1 z$  и более, дополнительно вводился вечерний прием пищи (в 20:00–20:30), состоявший из 150 г творога и 50 г банана – продуктов, обладающих высоким инсулиновым индексом и содержанием триптофана. Эффективность данного сочетания обусловлена также тем, что под действием инсулина конкурентные триптофану нейтральные аминокислоты покидают кровяное русло и поступают в основном в мышечную ткань. Соответственно, возрастает число молекул триптофана, переходящих гематоэнцефалический барьер [555].

В качестве дополнительного медикаментозного сопровождения, использовалось дифференцированное назначение препаратов, основанное на выявленных при кардиоинтервалографии изменениях звеньев вегетативной нервной системы.

Учитывая, что все дети, имевшие признаки синдрома вегетативной дисфункции, продемонстрировали сочетанное увеличение активности симпатического и парасимпатического звеньев (см. главу 5), такой тип исходного вегетативного тонуса свидетельствует о высоком расходе медиаторов. Кроме того, об энергодефиците свидетельствует увеличение удельного веса VLF. Поэтому всем детям в качестве энерготропной терапии назначался L-карнитин в возрастных дозах в течение четырех недель. Назначения основывались на данных Е. В. Неудахина [393], выявившего, что при нарушении баланса звеньев вегетативной нервной системы отмечаются различные метаболические нарушения, в том числе – активности митохондриальных ферментов. L-карнитин участвует в образовании ацетил-КоА, процессах глюконеогенеза и окислительного фосфорилирования, образовании кетоновых тел (энергетический субстрат для миокарда) и АТФ, синтезе холина и его эфиров, из которых образуется

ацетилхолин. Учитывая выраженную ваготонию у институализированных дошкольников, следовательно, и высокий расход ацетилхолина, этот препарат является патогенетически обоснованным в данной группе детей.

Препарат назначался в сиропе. Расчета суточной дозы производился в зависимости от соотношения ИН2/ИН1, получаемого при проведении КИГ, и возрастных нормативов, представленных в Методических рекомендациях МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» [556]. Для этого числовой ряд показатели «ИН2/ИН1» был разделен на квантили. Максимальную возрастную дозу получали дети, величина данного показателя у которых была наименьшей (ниже 0,44, т. е. относилась к нижнему квантилю распределения), что свидетельствовало о выраженном дефиците симпатического звена и избыточной активности ПНС, средние дозы соответственно, получали дети, чей показатель ИН в ортоположении был выше ИН в положении лежа в 0,44–1,46 раза, наименьшие дозы соответственно, назначались детям, у которых величина соотношения ИН2/ИН1 была выше 75 центиля (см. Таблицу 7.1.)

Таблица 7.1 – Дозы L-карнитина, назначавшиеся детям основной группы

Возраст	Соотношение ИН2/ИН1		
	Менее 0,44	0,44–1,46	Более 1,46
До 4 лет	50 мг/сутки	40 мг/сутки	30 мг/сутки
Старше 4 лет	90 мг/сутки	70–80 мг/сутки	60 мг/сутки

Суточная доза разделялась на 2–3 приема, препарат назначался в течение 28 дней.

Коррекция синдрома вегетативной дисфункции в детском возрасте не подлежит медикаментозной коррекции, однако могут использоваться препараты, обладающие нейрометаболическим действием. В случае избыточной активности симпатического звена ВНС, сочетавшейся с повышенной тревожностью и нарушением засыпания, использовался глицин, который кроме регуляции процессов защитного торможения (потенцируя глицин- и ГАМК-ергические (ГАМК –  $\gamma$ -аминомасляная кислота) нейроны), блокирует и  $\alpha 1$ -адренорецепторы. Кроме того, глицин регулирует активность возбуждающих глутаматных (NMDA)

рецепторов, предотвращая эксайтотоксичность [557; 558]. Глицин назначался по 1 таблетке (100 мг) в виде порошка после измельчения таблетки 2 раза в сутки в течение 14 дней. Второй прием глицина назначался за 30 минут до ночного сна.

Еще одним компонентом нейрометаболической терапии являлась гопантеновая кислота, способная повышать устойчивость мозга к гипоксии (учитывая, что большинство воспитанников домов ребенка имеют в анамнезе перинатальное поражение ЦНС, данный механизм действия немаловажен). Умеренное седативное действие, сочетающееся со стимулирующим влиянием на нейрональный метаболизм (прежде всего – ГАМК) и энергетические процессы в центральной нервной системе (улучшает способность нейронов утилизировать глюкозу, стимулирует синтез белка и информационной РНК в нейронах [559]) позволяют использовать гопантеновую кислоту в качестве универсального ноотропа как при симпатикотонии, так и при избыточной активности ПНС. Гопантеновая кислота применялась в форме сиропа по 5 мл сиропа (100 мг/мл) 2 раза в сутки в течение 28 дней.

Основываясь на данных о высоком потреблении магния в условиях хронического стресса [519], при подтверждении гипомагниемии к терапии добавлялся препарат, содержащий магний в комплексе с витамином В6, в форме 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.

Влияние комплекса оказывается на нескольких уровнях: психологическом (снижение повышенной тревожности и нивелирование отрицательных эмоций посредством музыка-, сказко-, лекотерапии, сеансов индивидуальной игры, улучшение эмоционального фона вследствие воздействия яркого света), регуляторном (восстановление функциональной активности ГН системы и циркадного ритма синтеза мелатонина с помощью фототерапии, воссоздание баланса звеньев ВНС при помощи дифференцированного подхода к музыкотерапии, закаливанию, применения медикаментозных препаратов), нутритивном (стимуляция линейного роста за счет введения дополнительного приема пищи с высоким инсулярным индексом на фоне увеличения физических нагрузок и уменьшения

блокирующего влияния высоких доз кортизола наряду со смещением соотношения кортизол/ДГЭА-сульфат в пользу анаболической составляющей, применение препаратов, активизирующих метаболизм, являющихся энергетическим субстратом для физического развития и развития нервной ткани), средовом (увеличение объема поступающей информации является стимулятором НПР).

Примерный режим дня в домах ребенка, установленный для воспитанников в возрасте 3–5 лет, а также дополнения к нему, обусловленные проведением КДАРМ, представлены в Таблице 7.2.

Таблица 7.2 – Примерный режим дня воспитанников домов ребенка в возрасте 3–5 лет, дополненный компонентами КДАРМ

№	Режимные моменты	Время	Дополнения
1	Утренний подъем (прием). Гигиенические процедуры, самостоятельная деятельность	07:00–08:00	Фототерапия, закаливание
2	Утренняя гимнастика, свободная игра	08:00–08:10	Проводятся на улице или на веранде В холодное время пальчиковая гимнастика, стимуляторы стоп – массажные коврики
3	Подготовка к завтраку	08:10–08:30	В теплое время с 08:10 до 08:30 – прогулка
4	Завтрак	08:30–08:50	Фототерапия
5	Обход врача	08:50–09:00	Дети, не осматриваемые врачом: игра с бизбордами, пальчиковые игры и пальчиковая гимнастика, стимуляторы стоп – массажные коврики, просмотр визуального контента, сеансы индивидуальной игры, музыкотерапия
6	Организованная образовательная деятельность, занятия со специалистами	09:00–10:00	9:00–9:05 – гимнастика Сеансы индивидуальной игры, музыкотерапия
7	Второй завтрак	10:00–10:10	
8	Подготовка к прогулке, прогулка	10:10–11:45	Купание в бассейне, подвижные игры
9	Возвращение с прогулки, самостоятельная деятельность, подготовка к обеду	11:45–12:15	11:55–12:00 – гимнастика Игра с бизбордами, пальчиковые игры и пальчиковая гимнастика, стимуляторы стоп – массажные коврики

№	Режимные моменты	Время	Дополнения
10	Обед	12:15–12:45	
11	Подготовка ко сну	12:45–13:00	
12.	Дневной сон	13:00–15:30	В теплое время – на веранде
13.	Постепенный подъем, закаливающие мероприятия	15:30–15:50	15:45–15:50 – гимнастика
14.	Полдник	15:50–16:10	
15.	Организованная образовательная деятельность	16:10–17:00	Музыкотерапия 16:10–16:15 – гимнастика
16.	Подготовка к прогулке, прогулка	17:00–18:30	17:00–17:05 – гимнастика До 18:00–18:15 – подвижные игры
17	Возвращение с прогулки, игры, самостоятельная деятельность, подготовка к ужину	18:30–19:00	Игра с бизбордами, пальчиковые игры и пальчиковая гимнастика, стимуляторы стоп – массажные коврики Сеансы индивидуальной игры, музыкотерапия
18.	Ужин	19:00–19:30	
19.	Игры, самостоятельная деятельность, чтение художественной литературы	19:30–20:10	20:00–20:05 – гимнастика В теплое время с 19:30 до 20:10 –прогулка. В холодное время – ограничение яркости света, замена лампочек на лампы теплого света (со световой температурой 2700 К) Сказкотерапия
20	Второй ужин	20:10–20:20	Увеличение объема белка и триптофана
21.	Гигиенические процедуры, подготовка к ночному сну	20:20–21:00	Закаливающие процедуры Музыкотерапия (колыбельные)
22.	Ночной сон	21:00–7:00	Ограничение яркости света (не более 10 люкс). Лампы теплого света (со световой температурой 2700 К)

Таким образом, предлагаемый нами комплекс является многоуровневым, его компоненты патогенетически обоснованы, безопасны, учитывают особенности состояния ВНС детей и изучены ранее. Для каждого препарата или немедикаментозного воздействия существуют работы, описывающие опыт применения в данной возрастной когорте, что позволяет говорить об этичности и безопасности проводимого исследования.

## **7.2. Изменения эндокринной регуляции в результате применения комплекса дифференцированных абилитационно-реабилитационных мероприятий**

Согласно современным представлениям, система ГГН оси «калибруется» в определенные периоды детства как внешними факторами, так и посредством выработки внутренних антистрессовых веществ: эндорфинов, мелатонина, дегидроэпиандростерон-сульфата, нейротрофинов и др. [229]. Важно, что у человека период «калибровки» достаточно продолжителен, некоторые авторы отмечают возможность «рекалибровки» вплоть до пубертатного периода [208; 231], что создает предпосылки для проведения абилитационно-реабилитационных мероприятий.

Разработанный нами и внедренный комплекс абилитационно-реабилитационных мероприятий продемонстрировал свою эффективность. Поскольку период катамнестического наблюдения составил всего 6 месяцев, прежде всего, с нашей точки зрения, об эффективности рассматриваемого комплекса мероприятий следует судить по восстановлению функциональной активности регуляторных систем, баланс которых был наиболее нарушен: ГГН оси, симпатoadреналовой, вегетативной нервной и мелатониновой систем.

Результаты изменения уровней кортизола и мелатонина, как основных эффекторных молекул ГГН и мелатониновой систем, отражены в Таблице 7.3 (период наблюдения 1 месяц) и Таблице 7.4 (катамнестический период 6 месяцев).

Уже после месячного курса проведения комплекса дифференцированных абилитационно-реабилитационных мероприятий (КДАРМ) отмечено улучшение настроения и снижение общего уровня проблем со сном у детей ( $p = 0,001$ ). Маркеры циркадных систем также значительно изменились: в обеих группах отмечено снижение утреннего мелатонина и увеличение вечернего. Причем, изменения утреннего мелатонина были статически значимы в сравнении с показателем до лечения ( $p < 0,001$ ), уровни же вечернего мелатонина значимо изменились как по отношению к группе сравнения ( $p = 0,002$ ), так и к исходному показателю ( $p < 0,001$ ).

Таблица 7.3 – Изменения концентраций мелатонина и кортизола в слюне у институализированных детей через месяц применения комплекса реабилитационно-реабилитационных мероприятий

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		p*	
	До	После	До	После	ОГ–ГС	До–после
Мелатонин (утренняя порция), пг/мл	8,14 ± 8,33 [Me = 4,2; 3,2–9,2]	4,68 ± 2,81 [Me = 3,86; 2,7–6,8]	8,13 ± 9,29 [Me = 4,05; 2,35–8,5]	6,98 ± 6,62 [Me = 4,5; 2,62–8,15]	0,24	< 0,001
Мелатонин (вечерняя порция), пг/мл	21,75 ± 14,19 [Me = 17,4; 12,08–32,6]	28,59 ± 13,51 [Me = 24,3; 17,6–35,4]	20,96 ± 14,24 [Me = 16,3; 9,2–32,81]	21,17 ± 10,57 [Me = 17,4; 12,96–29,65]	0,002	< 0,001
Кортизол (порция №1), нг/мл	27,98 ± 19,89 [Me = 21,1; 13,7–42,3]	23,46 ± 6,27 [Me = 23,08; 18,95–27,8]	28,36 ± 17,85 [Me = 21,85; 17,2–32,9]	28,38 ± 9,97 [Me = 25,55; 20,74–36,52]	0,02	0,42
Кортизол (порция №2), нг/мл	41,58 ± 31,25 [Me = 31,4; 16,3–61,2]	33,11 ± 17,58 [Me = 31,26; 20,03–43,03]	42,13 ± 32,25 [Me = 29,4; 14,7–58,5]	40,34 ± 25,79 [Me = 37,94; 15,23–59,05]	0,23	0,005
Кортизол (вечерняя порция), нг/мл	10,16 ± 7,54 [Me = 7,5; 4,1–16,3]	5,62 ± 3,59 [Me = 5,11; 2,83–7,63]	10,53 ± 9,26 [Me = 5,75; 3,25–17,45]	8,06 ± 6,56 [Me = 6,07; 3,62–10,01]	0,05	< 0,001

Примечание: здесь и далее в этой главе колонка «ОГ–ГС» – отличия между основной группой и группой сравнения; колонка «До–после» – отличия между показателями до и после проведения КДАРМ у детей основной группы

Уровни кортизола в основной группе имели тенденцию к снижению, в группе сравнения же эти показатели практически не изменились: кортизол в утренней порции № 1 снизился с 27,98 ± 19,89 [Me = 21,1; 13,7–42,3] нг/мл до 23,46 ± 6,27 [Me = 23,08; 18,95–27,8] нг/мл (p = 0,42), однако был значимо ниже, чем в группе сравнения (28,38 ± 9,97 [Me = 25,55; 20,74–36,52], p = 0,02). Такая же ситуация отмечалась и в отношении стимулированного стрессом кортизола: 41,58 ± 31,25 [Me = 31,4; 16,3–61,2] нг/мл до лечения, 33,11 ± 17,58 [Me = 31,26; 20,03–43,03] нг/мл после лечения (p = 0,23), в группе сравнения – 40,34 ± 25,79 [Me = 37,94; 15,23–59,05] нг/мл (p = 0,005).

Значимые отличия выявлены в отношении вечерней порции кортизола, уровни которого перед сном снизились с 10,16 ± 7,54 [Me = 7,5; 4,1–16,3] нг/мл до



$5,62 \pm 3,59$  [Me = 5,11; 2,83–7,63] нг/мл ( $p = 0,05$ ), в группе сравнения –  $8,06 \pm 6,56$  [Me = 6,07; 3,62–10,01] нг/мл ( $p < 0,001$ ).

Изменения, полученные через 6 месяцев проведения КДАРМ, еще в большей степени свидетельствуют о его патогенетической эффективности (Таблица 7.4).

Таблица 7.4 – Изменения концентраций мелатонина и кортизола в разных порциях слюны у институализированных детей через 6 месяцев применения комплекса абилитационно-реабилитационных мероприятий

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		p	
	До	После	До	После	ОГ–ГС	До– после
Мелатонин (утренняя порция), пг/мл	$8,14 \pm 8,33$ [Me = 4,2; 3,2–9,2]	$4,33 \pm 2,08$ [Me = 3,82; 2,86–5,6]	$8,13 \pm 9,29$ [Me = 4,05; 2,35–8,5]	$7,52 \pm 6,2$ [Me = 5,62; 3,21–8,46]	0,002	0,002
Мелатонин (вечерняя порция), пг/мл	$21,75 \pm 14,19$ [Me = 17,4; 12,08–32,6]	$30,68 \pm 13,31$ [Me = 28,07; 19,4–39,03]	$20,96 \pm 14,24$ [Me = 16,3; 9,2–32,81]	$20,85 \pm 9,47$ [Me = 17,7; 14,19–26,03]	< 0,001	< 0,001
Кортизол (порция №1), нг/мл	$27,98 \pm 19,89$ [Me = 21,1; 13,7–42,3]	$19,38 \pm 6,12$ [Me = 17,3; 14,6–23,2]	$28,36 \pm 17,85$ [Me = 21,85; 17,2–32,9]	$32,77 \pm 31,37$ [Me = 27,89; 24,09–34,01]	< 0,001	0,16
Кортизол (порция №2), нг/мл	$41,58 \pm 31,25$ [Me = 31,4; 16,3–61,2]	$36,8 \pm 13,13$ [Me = 36,83; 25,83–43,2]	$42,13 \pm 32,25$ [Me = 29,4; 14,7–58,5]	$42,34 \pm 22,23$ [Me = 39,25; 25,93–57,75]	0,27	0,70
Кортизол (вечерняя порция), нг/мл	$10,16 \pm 7,54$ [Me = 7,5; 4,1–16,3]	$4,73 \pm 2,57$ [Me = 4,15; 2,8–6,47]	$10,53 \pm 9,26$ [Me = 5,75; 3,25–17,45]	$9,98 \pm 6,47$ [Me = 8,4; 5,75–12,1]	< 0,001	< 0,001

При этом важны не только абсолютные изменения кортизола в тех или иных порциях, но и суточный ритм, а также реактивность ГГН оси. Соотношение уровней кортизола в базальной утренней (№ 1) и вечерней порциях, которое можно считать отражением уклона кривой суточного ритма синтеза глюкокортикоидов, возросло на 36 % (с  $3,84 \pm 2,94$  [Me = 3,12; 1,89–4,84] у. е. до  $5,23 \pm 2,97$  [Me = 4,17; 3,05–6,42] у. е.,  $p = 0,06$ ) и было значимо выше, чем в группе сравнения ( $4,5 \pm 5,0$  [Me = 3,34; 2,29–4,9] у. е.,  $p = 0,003$ ).

Соотношение кортизола в стимулированной и базальной утренних порциях слюны отражает реактивность ГГН системы, то есть ее функциональный резерв, способность отвечать на действие стрессора. В основной группе данный показатель исходно составил ( $2,0 \pm 2,01$  [Me = 1,41; 0,84–2,58] у. е.), через 6 месяцев применения комплекса –  $2,03 \pm 0,84$  [Me = 1,9; 1,39–2,52] у. е. ( $p = 0,03$ ), что было значимо выше, чем в группе сравнения ( $1,47 \pm 0,74$  [Me = 1,43; 1,03–1,95] у. е.,  $p = 0,0006$ ). Таким образом, можно утверждать, что применение изучаемого комплекса приводит к восстановлению двух основных показателей, отражающих активность ГГН оси: циркадную ритмичность и реактивность.

Поскольку циркадная ритмичность и выброс кортизола в ответ на действие стрессора регулируются АКТГ гипофиза, а также САС, нами были оценены изменения уровней и АКТГ, катехоламинов и пролактина, как стресс-модулирующего гормона. Результаты отражены в Таблице 7.5.

Таблица 7.5 – Изменения уровней катехоламинов, АКТГ и пролактина у институализированных детей через 6 месяцев применения комплекса абилитационно-реабилитационных мероприятий

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		p	
	До	После	До	После	ОГ–ГС	До–после
АКТГ, пг/мл	$6,99 \pm 2,66$ [Me = 6,67; 4,37–9,47]	$8,31 \pm 3,64$ [Me = 7,65; 5,41–10,88]	$7,47 \pm 2,55$ [Me = 6,77; 5,22–10,47]	$7,69 \pm 2,79$ [Me = 7,22; 5,4– 9,15]	0,57	0,0003
Пролак- тин, мМЕ/л	$287,84 \pm 171,47$ [Me = 252,25; 136,0–412,7]	$267,4 \pm 101,31$ [Me = 274,41; 200,3–332,5]	$300,53 \pm 131,14$ [Me = 321,4; 178,8–397,5]	$289,71 \pm 103,86$ [Me = 305,41; 216,93–357,31]	0,21	0,70
Адрена- лин, пг/мл	$55,25 \pm 40,87$ [Me = 40,0; 22,8–73,9]	$122,46 \pm 50,84$ [Me = 116,08; 89,4–142,3]	$53,12 \pm 40,98$ [Me = 35,5; 22,55–83,25]	$66,67 \pm 45,97$ [Me = 57,2; 27,72–96,49]	< 0,001	< 0,001
Норадре- налин, пг/мл	$187,25 \pm 150,63$ [Me = 136,95; 83,7–244,5]	$254,69 \pm 197,77$ [Me = 198,83; 139,09–299,22]	$209,32 \pm 157,94$ [Me = 144,95; 92,25–280,5]	$214,38 \pm 130,62$ [Me = 169,42; 105,66–291,45]	0,19	< 0,001
Дофа- мин, пг/мл	$29,69 \pm 23,24$ [Me = 22,5; 11,0–42,0]	$71,91 \pm 48,53$ [Me = 63,55; 37,63–87,9]	$29,21 \pm 19,52$ [Me = 23,5; 11,5–48,0]	$35,84 \pm 25,53$ [Me = 30,89; 14,9–47,04]	< 0,001	< 0,001

Как видно из Таблицы 7.5, применение КДАРМ позволило повысить уровни адреналина и дофамина – катехоламинов, чьи уровни были наиболее низкими до проведения описываемых мероприятий. Так, уровни адреналина значительно повысились (до  $122,46 \pm 50,84$  [Me = 116,08; 89,4–142,3] пг/мл) как по сравнению с исходным значением ( $55,25 \pm 40,87$  [Me = 40,0; 22,8–73,9] пг/мл,  $p < 0,001$ ), так и по отношению к группе сравнения ( $66,67 \pm 45,97$  [Me = 57,2; 27,72–96,49] пг/мл,  $p < 0,001$ ), практически достигнув показателя контрольной группы ( $129,09 \pm 104,62$  [Me = 84,27; 47,83–170,72] пг/мл,  $p > 0,05$ ). Уровни дофамина также значительно повысились (с  $29,69 \pm 23,24$  [Me = 22,5; 11,0–42,0] пг/мл до  $71,91 \pm 48,53$  [Me = 63,55; 37,63–87,9] пг/мл,  $p < 0,001$ ), что было значительно выше, чем в группе сравнения ( $35,84 \pm 25,53$  [Me = 30,89; 14,9–47,04] пг/мл,  $p < 0,001$ ), но ниже, чем в группе контроля ( $125,52 \pm 86,94$  [Me = 108,93; 68,72–157,42] пг/мл,  $p < 0,001$ ).

Содержание норадреналина несколько выросло в обеих группах институализированных детей, поэтому отличия между группами через 6 месяцев катамнестического наблюдения не были статистически значимыми ( $254,69 \pm 197,77$  [Me = 198,83; 139,09–299,22] пг/мл против  $214,38 \pm 130,62$  [Me = 169,42; 105,66–291,45] пг/мл в группах основной и сравнения соответственно,  $p = 0,19$ ), однако по сравнению с исходным уровнем ( $187,25 \pm 150,63$  [Me = 136,95; 83,7–244,5] пг/мл,  $p < 0,001$ ) отмечалось статистически значимое увеличение концентраций этого катехоламина.

Как отражение восстановления регуляторных механизмов мы расцениваем также значимое повышение вследствие проведенных мероприятий содержания АКТГ (с  $6,99 \pm 2,66$  [Me = 6,67; 4,37–9,47] пг/мл до  $8,31 \pm 3,64$  [Me = 7,65; 5,41–10,88] пг/мл,  $p = 0,0003$ ), однако, значимых отличий по отношению к группе сравнения отмечено не было ( $7,69 \pm 2,79$  [Me = 7,22; 5,4–9,15] пг/мл,  $p = 0,57$ ).

Высокие уровни пролактина принято ассоциировать со стрессом, однако, как было указано в главе 6, значимых отличий между группами детей из домов ребенка и из семей выявлено не было, поэтому вполне закономерным представляется отсутствие значимых изменений и вследствие проведенного КДАРМ. Исходные показатели данного гормона составили  $287,84 \pm 171,47$  [Me = 252,25; 136,0–412,7] мМЕ/л, снизившись через 6 месяцев до  $267,4 \pm 101,31$  [Me = 274,41; 200,3–

332,5] мМЕ/л ( $p = 0,70$ ), в то же время показатель группы сравнения через 6 месяцев составил  $289,71 \pm 103,86$  [Me = 305,41; 216,93–357,31] мМЕ/л ( $p = 0,21$ ).

Согласно нашим данным, изменения ГГН оси предопределяют изменения и в других регуляторных системах, в частности, в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной. Следовательно, при восстановлении функциональных характеристик ГГН системы можно ожидать и изменения баланса тиреоидных гормонов. Изменения уровней гормонов ГГТ оси отражены в таблице 7.6.

Согласно полученным данным, проведение КДАРМ повлияло и на баланс гормонов гипофизарно-тиреоидной оси. Так, содержание общего трийодтиронина значительно увеличилось (с  $2,8 \pm 0,47$  [Me = 2,81; 2,4–3,19] нмоль/л до  $3,08 \pm 0,48$  [Me = 3,12; 2,7–3,44] нмоль/л,  $p < 0,001$ ), превысив также показатель группы сравнения ( $2,85 \pm 0,51$  [Me = 2,86; 2,42–3,21],  $p = 0,01$ ).

Таблица 7.6 – Изменения уровней гормонов ГГТ системы у институализированных детей через 6 месяцев применения комплекса абилитационно-реабилитационных мероприятий

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		p	
	До	После	До	После	ОГ–ГС	До–после
Т3 общий, нмоль/л	$2,8 \pm 0,47$ [Me = 2,81; 2,4–3,19]	$3,08 \pm 0,48$ [Me = 3,12; 2,7–3,44]	$2,81 \pm 0,47$ [Me = 2,77; 2,43–3,23]	$2,85 \pm 0,51$ [Me = 2,86; 2,42–3,21]	0,01	< 0,001
Т4 общий, нмоль/л	$146,11 \pm 36,64$ [Me = 143,14; 121,31–165,3]	$129,53 \pm 29,72$ [Me = 125,84; 112,37– 149,59]	$146,71 \pm 46,25$ [Me = 136,14; 111,0–191,0]	$149,73 \pm 39,05$ [Me = 142,9; 118,38–184,92]	0,02	< 0,001
Т4/Т3, у. е.	$53,34 \pm 14,83$ [Me = 49,95; 41,46–66,49]	$43,2 \pm 13,1$ [Me = 39,94; 34,39–49,47]	$53,28 \pm 17,86$ [Me = 49,38; 39,52–66,49]	$54,27 \pm 17,15$ [Me = 51,38; 43,68–64,7]	< 0,001	< 0,001
ТТГ, мкМЕ/мл	$2,3 \pm 0,93$ [Me = 2,23; 1,51–2,91]	$1,88 \pm 0,79$ [Me = 1,77; 1,19–2,22]	$2,33 \pm 1,18$ [Me = 2,0; 1,15–3,59]	$2,24 \pm 1,14$ [Me = 2,16; 1,25–3,02]	0,23	< 0,001

В то же время произошло значимое снижение уровней тироксина (с  $146,11 \pm 36,64$  [Me = 143,14; 121,31–165,3] нмоль/л до  $129,53 \pm 29,72$  [Me = 125,84;

112,37–149,59] нмоль/л,  $p < 0,001$ ), что также было меньше показателя группы сравнения ( $149,73 \pm 39,05$  [Me = 142,9; 118,38–184,92] нмоль/л,  $p = 0,02$ ). Разнонаправленность изменений Т3 и Т4 предопределило и значимое снижение соотношения Т4/Т3 (с  $53,34 \pm 14,83$  [Me = 49,95; 41,46–66,49] у. е. до  $43,2 \pm 13,1$  [Me = 39,94; 34,39–49,47] у. е.,  $p < 0,001$ ) как в динамике, так и по отношению к показателю группы сравнения ( $54,27 \pm 17,15$  [Me = 51,38; 43,68–64,7] у. е.,  $p < 0,001$ ), что позволяет говорить о восстановлении баланса тиреоидных гормонов и косвенно свидетельствует о стресс-обусловленном угнетении тиреоидной оси.

Повышение уровней трийодтиронина, как наиболее активного тиреоидного гормона, в свою очередь, по закону обратной связи отразилось на уровнях ТТГ гипофиза, которые значимо ( $p < 0,001$ ) снизились с  $2,3 \pm 0,93$  [Me = 2,23; 1,51–2,91] мкМЕ/мл до  $1,88 \pm 0,79$  [Me = 1,77; 1,19–2,22] мкМЕ/мл, однако не отличались от показателей в группе сравнения ( $2,24 \pm 1,14$  [Me = 2,16; 1,25–3,02] мкМЕ/мл,  $p = 0,23$ ).

Как показано в главе 6, высокие концентрации кортизола сопровождаются относительной недостаточностью стресс-лимитирующих систем. Изменения уровней ДГЭА-сульфата и соотношения кортизол/ДГЭА-сульфат отражены в Таблице 7.7.

Таблица 7.7 – Изменения уровней ДГЭА-сульфата и его отношения к кортизолу у институализированных детей через 6 месяцев применения комплекса реабилитационно-реабилитационных мероприятий

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		p	
	До	После	До	После	ОГ–ГС	До– после
ДГЭА- сульфат, мкг/мл	$0,72 \pm 0,14$ [Me = 0,77; 0,6–0,86]	$1,01 \pm 0,39$ [Me = 0,91; 0,78–1,18]	$0,71 \pm 0,15$ [Me = 0,74; 0,55–0,86]	$0,76 \pm 0,24$ [Me = 0,74; 0,59–0,93]	< 0,001	< 0,001
Кортизол/ ДГЭА- сульфат, у. е.	$39,41 \pm 27,3$ [Me = 30,79; 20,14–52,56]	$22,19 \pm 13,37$ [Me = 20,11; 13,43–27,37]	$41,16 \pm 27,52$ [Me = 29,97; 23,27–48,67]	$49,71 \pm 65,48$ [Me = 38,62; 28,1–49,57]	< 0,001	< 0,001

Также антагонистом кортизола является инсулин, проявляющий анаболическую активность. Это позволяет использовать глюкокортикоидно-инсулярный индекс в качестве показателя, отражающего баланс систем стресс–

антистресс. Изменения уровней инсулина, кортизол-инсулярного соотношения, а также уровней глюкозы и индекса НОМА представлены в Таблице 7.8.

Таблица 7.8 – Изменения показателей инсулина, глюкозы, индекса НОМА и соотношения кортизол/инсулин у институализированных детей через 6 месяцев применения комплекса абилитационно-реабилитационных мероприятий

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		p	
	До	После	До	После	ОГ– ГС	До– после
Инсулин, мМЕ/л	6,33 ± 5,04 [Me = 3,9; 2,3–9,8]	6,27 ± 3,77 [Me = 4,76; 3,7–7,62]	7,01 ± 4,84 [Me = 5,6; 2,85–12,]	7,31 ± 4,18 [Me = 6,75; 3,58–9,82]	0,21	0,52
Глюкоза, ммоль/л	3,88 ± 0,5 [Me = 3,8; 3,4–4,42]	3,98 ± 0,55 [Me = 3,94; 3,58–4,38]	3,76 ± 0,5 [Me = 3,61; 3,4–4,23]	3,85 ± 0,59 [Me = 3,65; 3,44–4,21]	0,12	0,06
Кортизол/ инсулин, у. е.	6,29 ± 5,37 [Me = 4,35; 2,83–6,83]	3,87 ± 1,92 [Me = 3,62; 2,39–4,85]	5,73 ± 4,45 [Me = 4,5; 2,95–6,99]	6,52 ± 9,04 [Me = 4,0; 2,84–7,2]	0,04	0,008
Индекс НОМА, у. е.	1,08 ± 0,85 [Me = 0,7; 0,45–2,0]	1,1 ± 0,63 [Me = 0,84; 0,66–1,39]	1,16 ± 0,82 [Me = 0,88; 0,48–1,9]	1,27 ± 0,78 [Me = 1,18; 0,56–1,67]	0,34	0,10

Показатели инсулина значимо не изменились ( $6,33 \pm 5,04$  [Me = 3,9; 2,3–9,8] мМЕ/л и  $6,27 \pm 3,77$  [Me = 4,76; 3,7–7,62] мМЕ/л до и после применения комплекса соответственно ( $p = 0,52$ ), составив в группе сравнения  $7,31 \pm 4,18$  [Me = 6,75; 3,58–9,82] мМЕ/л ( $p = 0,21$ ). В то же время уровни глюкозы несколько повысились (с  $3,88 \pm 0,5$  [Me = 3,8; 3,4–4,42] ммоль/л до  $3,98 \pm 0,55$  [Me = 3,94; 3,58–4,38] ммоль/л ( $p = 0,06$ ), что было также выше, чем в группе сравнения –  $3,85 \pm 0,59$  [Me = 3,65; 3,44–4,21] ммоль/л, однако требуемого уровня значимости отличия между группами не достигли ( $p = 0,12$ ).

Отсутствие статистически значимых изменений компонентов индекса НОМА отразилось и на его значениях: выявлено некоторое его увеличение (на

уровне тенденции,  $p = 0,10$ ) в динамике (с  $1,08 \pm 0,85$  [Me = 0,7; 0,45–2,0] у. е. до  $1,1 \pm 0,63$  [Me = 0,84; 0,66–1,39] у. е.), которое, впрочем не отличалось от показателей группы сравнения ( $1,27 \pm 0,78$  [Me = 1,18; 0,56–1,67] у. е.,  $p = 0,34$ ), что еще раз подтверждает отсутствие инсулинорезистентности в этой группе детей.

Соотношение кортизола и инсулина значительно изменилось в пользу последнего, отражая таким образом «перестройку» метаболизма в сторону анаболических процессов. Так, вышеназванное соотношение до проведения изучаемого комплекса составило  $6,29 \pm 5,37$  [Me = 4,35; 2,83–6,83] у. е., а через 6 месяцев –  $3,87 \pm 1,92$  [Me = 3,62; 2,39–4,85] у. е. ( $p = 0,008$ ), что было также значительно ниже, чем в группе сравнения ( $6,52 \pm 9,04$  [Me = 4,0; 2,84–7,2] у. е.,  $p = 0,04$ ).

Уменьшение «давления», оказываемого кортизолом, на фоне восстановления антистрессовых систем и тиреоидной регуляции, позволило значительно увеличить уровень нейротрофического фактора головного мозга (Рисунок 7.1): 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 ( $p < 0,001$ ) при уровне в группе сравнения  $128,81 \pm 82,85$  [Me = 114,0; 74,3–154,58] пг/мл ( $p < 0,001$ ).

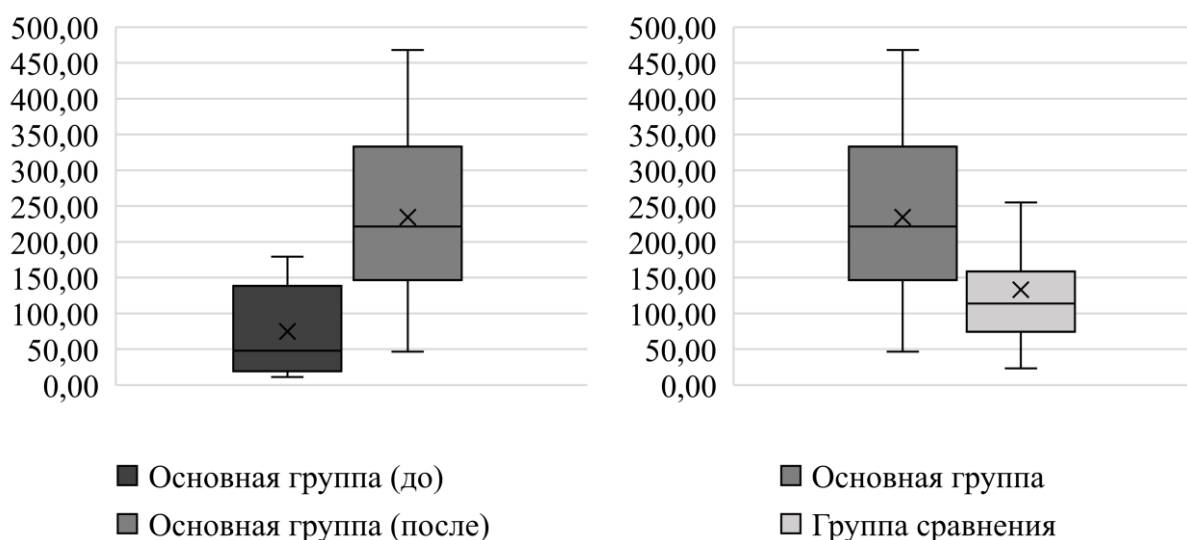


Рисунок 7.1 – Изменения уровней нейротрофического фактора головного мозга. Отличия значимы как в динамике, так и по отношению к показателю группы сравнения

Следует отметить, что уровень BDNF в группе сравнения также вырос ( $p = 0,02$ ), что связано с началом подготовки детей к переводу в дом ребенка и

активизацией работы педагогического персонала в этом возрасте. Причем, через месяц проведения КДАРМ показатели данного нейротрофина в группе сравнения были еще выше –  $139,87 \pm 103,22$  [Me = 105,6; 73,2–170,35] пг/мл ( $p = 0,16$ ), несколько снизившись впоследствии.

Процессы роста регулируются осью соматотропного гормона гипофиза, в которую входят вышележащие структуры (соматолиберины и статины гипоталамуса) и нижележащие (ИФР-1, ИФР-2 и др.). Как было показано в главе 6, для воспитанников домов ребенка исходно были характерны высокие показатели инсулиноподобного фактора роста-1 ( $p = 0,047$ ) и повышенные – гормона роста ( $p = 0,49$ ), что позволило предположить в качестве наиболее вероятной причины задержки роста у этой группы детей угнетение высокими уровнями кортизола рецепторной передачи сигнала инсулиноподобного фактора роста-1. Следовательно, снижение уровней кортизола должно уменьшить его блокирующий эффект и, таким образом, привести к снижению уровней ИФР-1. С другой стороны, «разблокировка» функциональной активности вышеназванной гормональной цепи могла привести к ростовому скачку, который сопровождается повышением СТГ и ИФР-1. Полученные нами данные свидетельствуют о первом варианте развития событий (Таблица 7.9).

Таблица 7.9 – Изменения концентрации СТГ и ИФР-1 в сыворотке крови у институализированных детей через 6 месяцев применения комплекса абилитационно-реабилитационных мероприятий

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		p	
	До	После	До	После	ОГ–ГС	До–после
СТГ, мМЕ/л	$3,44 \pm 4,8$ [Me = 0,95; 0,35–4,62]	$5,08 \pm 3,29$ [Me = 4,31; 2,76–6,88]	$4,03 \pm 6,4$ [Me = 0,39; 0,15–6,78]	$4,04 \pm 3,9$ [Me = 2,95; 0,77–6,22]	0,02	< 0,001
ИФР-I, нг/мл	$67,14 \pm 35,8$ [Me = 60,91; 36,65–96,69]	$61,04 \pm 28,82$ [Me = 57,6; 38,12–87,2]	$69,49 \pm 46,48$ [Me = 56,42; 30,35–107,87]	$73,48 \pm 32,53$ [Me = 73,45; 46,19–99,2]	0,03	0,057

Как видно из Таблицы 7.9, содержание в сыворотке крови инсулиноподобного фактора роста-1 снизилось на уровне тенденции ( $с 67,14 \pm 35,8$



[Me = 60,91; 36,65–96,69] нг/мл до  $61,04 \pm 28,82$  [Me = 57,6; 38,12–87,2] нг/мл,  $p = 0,06$ ), но было значимо ( $p = 0,03$ ) ниже, чем в группе сравнения ( $73,48 \pm 32,53$  [Me = 73,45; 46,19–99,2] нг/мл). Концентрация гормона роста, напротив возросла с  $3,44 \pm 4,8$  [Me = 0,95; 0,35–4,62] мМЕ/л до  $5,08 \pm 3,29$  [Me = 4,31; 2,76–6,88] мМЕ/л ( $p = 0,001$ ), в то же время в группе сравнения также отмечалось смещение распределения этого гормона в бóльшую сторону (с  $4,03 \pm 6,4$  [Me = 0,39; 0,15–6,78] мМЕ/л до  $4,04 \pm 3,9$  [Me = 2,95; 0,77–6,22] мМЕ/л,  $p = 0,02$ ).

Однонаправленные по знаку изменения уровней СТГ в группах основной и сравнения были более выраженными у детей, получавших КДАРМ ( $p = 0,02$ ) и, учитывая разнонаправленность изменений ИФР-1, их следует по-разному трактовать: как ответ на вмешательство в основной группе детей и как попытку преодолеть заблокированную высокими уровнями кортизола и дефицитом тиреоидных гормонов активность соматомединов в тканях. Кроме того, увеличение концентрации гормона роста может отражать этап подготовки к ростовому скачку – первому периоду вытягивания. Более того, если в случае группы сравнения подобная динамика является прежде всего реализацией генетической программы роста (необходимость ростового скачка при приближении к младшему школьному возрасту), то у детей основной группы значимо более высокие показатели позволяют предполагать догоняющие темпы развития.

Таким образом, применение комплекса дифференцированных абилитационно-реабилитационных мероприятий позволяет нормализовать ритм синтеза мелатонина, снизить уровни кортизола слюны, особенно в вечернее время (что подтверждается большим уклоном его суточной кривой), при этом увеличивая уровни ДГЭА-сульфата, нейротрофического фактора головного мозга и соматотропного гормона гипофиза. Столь выраженные изменения отразились также на психоэмоциональном состоянии, особенностях поведения, качестве сна (см. раздел 7.4) и вегетативной регуляции детей (см. раздел 7.3), получавших КДАРМ, а также проявились догоняющими темпами физического и нервно-психического развития (см. раздел 7.5).

### 7.3. Влияние комплекса дифференцированных абилитационно-реабилитационных мероприятий на вегетативную регуляцию институализированных дошкольников

Восстановление эндокринной регуляции невозможно без стабилизации работы вегетативной нервной системы. Как было показано в главе 5, при отсутствии вмешательств у воспитанников домов ребенка формируется синдром вегетативной дисфункции с повышенной активностью обоих звеньев ВНС и атипичной реакцией на нагрузку (усиление активности парасимпатического её отдела при ортостатической пробе).

Применение КДАРМ позволило снизить уровень и интенсивность стимулирующей СНС импульсации, создав условия для восстановления ее активности, что, в конечном счете, привело к восстановлению баланса между звеньями ВНС. Изменения геометрических показателей КИГ, выявленные через 6 месяцев проведения КДАРМ, представлены в Таблице 7.10.

Таблица 7.10 – Изменения геометрических показателей кардиоинтервалографии у институализированных детей через 6 месяцев применения комплекса абилитационно-реабилитационных мероприятий

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		p	
	До	После	До	После	ОГ-ГС	До-после
Мода, с	0,56 ± 0,06 [Me = 0,55; 0,5–0,6]	0,55 ± 0,06 [Me = 0,53; 0,5–0,6]	0,56 ± 0,06 [Me = 0,55; 0,5–0,6]	0,58 ± 0,04 [Me = 0,59; 0,56–0,6]	0,001	0,60
АМо, %	41,8 ± 12,72 [Me = 43,45; 32,6–51,]	37,49 ± 10,65 [Me = 38,9; 32,5–44,6]	39,35 ± 10,55 [Me = 40,53; 30,7–46,81]	32,36 ± 15,98 [Me = 34,91; 13,8–42,73]	0,03	0,03
ΔХ, с	0,69 ± 0,34 [Me = 0,65; 0,4–0,99]	0,44 ± 0,14 [Me = 0,41; 0,34–0,52]	0,74 ± 0,36 [Me = 0,72; 0,45–1,04]	0,72 ± 0,26 [Me = 0,71; 0,55–0,93]	< 0,001	0,0006

Как видно из Таблицы 7.10, показатель моды в основной группе значимо не изменился ( $0,56 \pm 0,06$  [Me = 0,55; 0,5–0,6] с до и  $0,55 \pm 0,06$  [Me = 0,53; 0,5–0,6] с после проведения КДАРМ,  $p = 0,60$ ), а в группе сравнения – несколько вырос (до  $0,58 \pm 0,04$  [Me = 0,59; 0,56–0,6] с,  $p = 0,11$ ), что привело к значимым отличиям между группами ( $p = 0,001$ ). Показатели амплитуды моды и вариационного размаха в основной группе снизились: АМо, отражающий активность СНС, – с  $41,8 \pm 12,72$  [Me = 43,46; 32,6–51,] % до  $37,49 \pm 10,65$  [Me = 38,9; 32,5–44,6] % ( $p = 0,03$ ), а  $\Delta X$ , отражающий вагусные влияния на сердечный ритм, – с  $0,69 \pm 0,34$  [Me = 0,65; 0,4–0,99] с до  $0,44 \pm 0,14$  [Me = 0,41; 0,34–0,52] с ( $p = 0,0006$ ). При этом в группе сравнения также отмечалось незначимое снижение АМо ( $p = 0,49$ ), при отсутствии изменений вариационного размаха ( $p = 0,68$ ).

Статистические показатели КИГ также отражают уменьшение исходно избыточной парасимпатической активности (см. Таблицу 7.11).

Таблица 7.11 – Изменения статистических показателей кардиоинтервалографии у институализированных детей через 6 месяцев применения комплекса абилитационно-реабилитационных мероприятий

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		p	
	До	После	До	После	ОГ–ГС	До–после
SDNN, мс	$137,93 \pm 72,54$ [Me = 118,85; 88,6–180,39]	$100,75 \pm 53,41$ [Me = 87,23; 63,2–134,5]	$142,22 \pm 75,55$ [Me = 125,49; 93,38–182,26]	$173,47 \pm 55,49$ [Me = 180,12; 136,23–208,51]	< 0,001	0,02
RMSSD, мс	$132,11 \pm 73,64$ [Me = 111,25; 81,6–172,0]	$104,01 \pm 53,77$ [Me = 89,42; 64,5–142,6]	$116,77 \pm 66,34$ [Me = 104,68; 79,48–162,66]	$170,16 \pm 51,49$ [Me = 177,59; 138,63–204,23]	< 0,001	0,16
pNN50, %	$6,32 \pm 4,3$ [Me = 5,32; 2,8–10,08]	$5,21 \pm 3,56$ [Me = 4,51; 2,3–8,0]	$6,69 \pm 4,24$ [Me = 6,36; 2,77–10,59]	$7,76 \pm 3,76$ [Me = 8,2; 4,91–10,33]	0,0004	0,16

Так, показатель SDNN снизился с  $137,93 \pm 72,54$  [Me = 118,85; 88,6–180,39] мс до  $100,75 \pm 53,41$  [Me = 87,23; 63,2–134,5] мс ( $p = 0,02$ ), в то время как в группе сравнения это показатель увеличился и достиг  $173,47 \pm 55,49$  [Me = 180,12; 136,23–208,51] мс (различия между группами статистически значимы,  $p < 0,001$ ).

Динамика двух других показателей, отражающих парасимпатическую активность, RMSSD и pNN50 была схожей: RMSSD снизился с  $132,11 \pm 73,64$  [Me = 111,25; 81,6–172,0] мс до  $104,01 \pm 53,77$  [Me = 89,42; 64,5–142,6] мс, а pNN50 – с  $6,32 \pm 4,3$  [Me = 5,32; 2,8–10,08] % до  $5,21 \pm 3,56$  [Me = 4,51; 2,3–8,0] % (в обоих случаях  $p = 0,16$ ), что однако, было значимо ниже, чем в группе сравнения ( $170,16 \pm 51,49$  [Me = 177,59; 138,63–204,23] мс и  $7,76 \pm 3,76$  [Me = 8,2; 4,91–10,33] % соответственно, в обоих случаях  $p < 0,001$ ).

Восстановление функциональной активности и адекватного баланса звеньев ВНС подтверждается также изменениями частотных характеристик КИГ, которые представлены в Таблице 7.12.

Таблица 7.12 – Изменения спектральных характеристик кардиоинтервалографии у институализированных детей через 6 месяцев применения комплекса реабилитационно-реабилитационных мероприятий

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		p	
	До	После	До	После	ОГ–ГС	До–после
VLF, мс <sup>2</sup>	$1186,23 \pm 2857,85$ [Me = 727,59; 351,0–1018,08]	$927,46 \pm 642,21$ [Me = 814,9; 435,8–1235,9]	$1120,2 \pm 1051,22$ [Me = 820,29; 426,3–1117,24]	$1508,9 \pm 983,78$ [Me = 1266,8; 734,6–1997,6]	0,001	0,03
LF, мс <sup>2</sup>	$1637,68 \pm 1132,48$ [Me = 1334,1; 728,76–2327,24]	$2104,23 \pm 979,96$ [Me = 1985,97; 1351,2–2635,8]	$1839,66 \pm 1391,0$ 3 [Me = 1357,88; 663,56–2592,3]	$1741,88 \pm 1280,4$ 9 [Me = 1354,9; 921,6–2197,3]	0,009	0,02
HF, мс <sup>2</sup>	$3069,33 \pm 2986,56$ [Me = 2186,92; 994,31–3863,0]	$2152,7 \pm 1242,44$ [Me = 1791,2; 1523,7–2658,9]	$2527,67 \pm 2558,55$ [Me = 1527,39; 650,18–3674,72]	$2814,7 \pm 1398,98$ [Me = 2658,9; 1674,08–3548,63]	0,007	0,90
LF/HF, у. е.	$1,24 \pm 2,24$ [Me = 0,73; 0,38– 1,24]	$1,22 \pm 0,7$ [Me = 1,0; 0,71– 1,66]	$1,73 \pm 2,69$ [Me = 0,89; 0,38– 2,09]	$0,65 \pm 0,39$ [Me = 0,54; 0,37– 0,87]	< 0,001	0,02
LFn, у. е.	$43,73 \pm 19,83$ [Me = 43,69; 30,14–56,4]	$50,83 \pm 14,09$ [Me = 49,91; 41,47–62,34]	$48,66 \pm 22,82$ [Me = 48,96; 28,75–67,88]	$36,59 \pm 12,42$ [Me = 35,17; 26,93–46,46]	< 0,001	0,03

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		p	
	До	После	До	После	ОГ–ГС	До–после
HF <sub>n</sub> , у. е.	56,27 ± 19,83 [Me = 56,31; 43,61–69,86]	49,17 ± 14,09 [Me = 50,09; 37,66–58,53]	51,34 ± 22,82 [Me = 51,04; 32,13–71,25]	63,41 ± 12,42 [Me = 64,83; 53,54–73,07]	< 0,001	0,03
VLF, %	21,85 ± 9,38 [Me = 21,48; 15,03–25,82]	17,21 ± 6,76 [Me = 17,32; 12,27–21,4]	23,93 ± 15,67 [Me = 21,66; 11,8–28,24]	24,61 ± 10,64 [Me = 21,96; 17,91–31,57]	< 0,001	0,003
LF, %	33,31 ± 14,04 [Me = 32,45; 23,52–41,88]	41,85 ± 11,54 [Me = 42,2; 34,88–51,17]	34,97 ± 15,22 [Me = 35,4; 24,35–45,33]	27,66 ± 10,28 [Me = 26,98; 19,87–33,29]	< 0,001	0,008
HF, %	44,85 ± 18,33 [Me = 45,04; 33,02–55,72]	40,94 ± 13,12 [Me = 41,29; 30,8–46,09]	41,1 ± 22,77 [Me = 39,22; 25,45–57,04]	47,73 ± 11, [Me = 48,61; 41,4–53,74]	< 0,001	0,16
TP, мс <sup>2</sup>	5403,9 ± 4175,54 [Me = 4209,28; 2558,29–7421,77]	5184,38 ± 2301,7 9 [Me = 4762,65; 3656,8–6314,3]	5586,33 ± 3554,01 [Me = 5796,0; 2634,56–7568,19]	6065,48 ± 3016,15 [Me = 5824,76; 3503,65–7687,3]	0,17	0,25

Полученные результаты свидетельствуют о перераспределении волновых характеристик спектра: если до проведения КДАРМ 21,85 ± 9,38 [Me = 21,48; 15,03–25,82] % общей мощности спектра составляли волны очень низких частот, свидетельствующие о вовлечении в процесс регуляции сердечной деятельности центрального контура регуляции, то через 6 месяцев проводимых мероприятий их доля в общем спектре значительно (p = 0,003) снизилась до 17,21 ± 6,76 [Me = 17,32; 12,27–21,4] % (в группе сравнения – 24,61 ± 10,64 [Me = 21,96; 17,91–31,57] %, p < 0,001). При этом мощность этой части спектра также уменьшилась в абсолютных величинах (1186,23 ± 2857,85 [Me = 727,59; 351,0–1018,08] мс<sup>2</sup> до 927,46 ± 642,21 [Me = 814,9; 435,8–1235,9] мс<sup>2</sup>, p = 0,03).

Следует отметить, что общая мощность волновых характеристик КИГ (показатель TP) значительно не изменилась, составив 5403,9 ± 4175,54 [Me = 4209,28; 2558,29–7421,77] мс<sup>2</sup> до начала КДАРМ и 5184,38 ± 2301,79 [Me = 4762,65; 3656,8–6314,3] мс<sup>2</sup> – через 6 месяцев (p = 0,25), в то время как в группе сравнения этот показатель несколько вырос с 5586,33 ± 3554,01 [Me = 5796,0; 2634,56–

7568,19]  $\text{мс}^2$  до  $6065,48 \pm 3016,15$  [Me = 5824,76; 3503,65–7687,3]  $\text{мс}^2$  ( $p = 0,89$ ). Различия между группами основной и сравнения статистически не значимы ( $p = 0,17$ ).

Таким образом, произошло перераспределение волновых характеристик внутри общего спектра, преимущественно за счет увеличения доли волн низких частот (LF).

Проведение абилитационно-реабилитационных мероприятий привело к увеличению низкочастотных колебаний как в абсолютном значении (с  $1637,68 \pm 1132,48$  [Me = 1334,1; 728,76–2327,24]  $\text{мс}^2$  до  $2104,23 \pm 979,96$  [Me = 1985,97; 1351,2–2635,8]  $\text{мс}^2$ ), так и относительно других составляющих спектра (LFn увеличился с  $43,73 \pm 19,83$  [Me = 43,69; 30,14–56,4] у. е. до  $50,83 \pm 14,09$  [Me = 49,91; 41,47–62,34] у. е. ( $p = 0,03$ ) а LF, % – с  $33,31 \pm 14,04$  [Me = 32,45; 23,52–41,88] % до  $41,85 \pm 11,54$  [Me = 42,2; 34,88–51,17]) % соответственно ( $p = 0,008$ ), в обоих случаях значения значимо превышали показатели группы сравнения,  $p < 0,001$ ).

Мощность волн высоких частот в динамике значимо не изменилась ( $3069,33 \pm 2986,56$  [Me = 2186,92; 994,31–3863,0]  $\text{мс}^2$  и  $2152,7 \pm 1242,44$  [Me = 1791,2; 1523,7–2658,9]  $\text{мс}^2$  – исходно и через 6 месяцев проведения КДАРМ соответственно,  $p = 0,90$ ), однако несколько уменьшился их вклад в общую часть спектра (HFn – с  $56,27 \pm 19,83$  [Me = 56,31; 43,61–69,86] у. е. до  $49,17 \pm 14,09$  [Me = 50,09; 37,66–58,53] у. е. ( $p = 0,03$ ), а HF, % – с  $44,85 \pm 18,33$  [Me = 45,04; 33,02–55,72] % до  $40,94 \pm 13,12$  [Me = 41,29; 30,8–46,09] % соответственно ( $p = 0,16$ ), что было значимо ниже, чем в группе сравнения,  $p < 0,001$ ). При этом абсолютная величина мощности высокочастотных колебаний в группе сравнения увеличилась с  $2527,67 \pm 2558,55$  [Me = 1527,39; 650,18–3674,72]  $\text{мс}^2$  до  $2814,7 \pm 1398,98$  [Me = 2658,9; 1674,08–3548,63]  $\text{мс}^2$  и отличия между группами достигли высокого уровня значимости  $p = 0,007$ .

Изменения статистических показателей КИГ отразились и на индексах, рассчитываемых на их основании (см. Таблицу 7.13).

Таблица 7.13 – Изменения индексов оценки variability сердечного ритма у институализированных детей через 6 месяцев применения комплекса абилитационно-реабилитационных мероприятий

Индекс	Основная группа		Группа сравнения		p	
	До	После	До	После	ОГ–ГС	До–после
ИВР, у. е.	96,48 ± 91,95 [Me = 64,52; 35,39–113,44]	95,14 ± 44,15 [Me = 93,83; 63,57–120,0]	85,96 ± 94,1 [Me = 54,57; 31,94–96,81]	50,99 ± 30,16 [Me = 46,55; 26,24–69,51]	< 0,001	0,16
ВПР, у. е.	3,95 ± 3,63 [Me = 2,78; 1,85–4,53]	4,64 ± 1,68 [Me = 4,42; 3,5–5,56]	3,69 ± 3,5 [Me = 2,77; 1,76–4,05]	2,86 ± 1,43 [Me = 2,55; 1,83–3,3]	< 0,001	< 0,001
ИН, у. е.	90,08 ± 95,23 [Me = 61,65; 29,26–96,82]	90,44 ± 47,3 [Me = 88,58; 53,87–112,97]	78,1 ± 87,02 [Me = 54,57; 28,41–82,39]	45,08 ± 27,4 [Me = 41,86; 21,81–64,44]	< 0,001	0,16
ПАПР, у. е.	76,38 ± 26,52 [Me = 76,67; 56,0–98,0]	70,67 ± 24,35 [Me = 69,99; 58,72–88,4]	71,77 ± 20,93 [Me = 73,33; 55,42–88,92]	57,46 ± 30,31 [Me = 63,29; 22,75–76,98]	0,008	0,37
ИЦ, у. е.	8,09 ± 10,18 [Me = 4,2; 2,96–10,04]	6,2 ± 4,51 [Me = 4,77; 3,67–7,15]	6,96 ± 10,48 [Me = 3,62; 2,54–8,58]	4,18 ± 3,44 [Me = 3,55; 2,17–4,59]	< 0,001	0,53
ИАП, у. е.	0,84 ± 1,72 [Me = 0,38; 0,17–0,72]	0,5 ± 0,33 [Me = 0,42; 0,27–0,6]	1,48 ± 2,46 [Me = 0,56; 0,22–0,85]	0,59 ± 0,43 [Me = 0,45; 0,34–0,71]	0,22	0,25
ИАПЦ, у. е.	3,18 ± 6,2 [Me = 1,74; 1,21–3,13]	2,98 ± 1,93 [Me = 2,4; 1,84–3,47]	2,89 ± 6,61 [Me = 1,67; 1,04–2,89]	1,59 ± 1,78 [Me = 1,15; 0,69–1,79]	< 0,001	0,06

Так, значительно повысился показатель ВПР (с  $3,95 \pm 3,63$  [Me = 2,78; 1,85–4,53] у. е. до  $4,7 \pm 1,59$  [Me = 4,77; 3,5–5,6] у. е., в группе сравнения –  $2,86 \pm 1,43$  [Me = 2,55; 1,83–3,3] у. е., в обоих случаях  $p < 0,001$ ), свидетельствующий прежде всего о снижении вклада ПСНС в общий вегетативный тонус у детей, получавших КДАРМ, и, напротив, увеличении его в группе сравнения. При этом 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 ( $96,48 \pm 91,95$  [Me = 64,52; 35,39–113,44] у. е. и  $95,14 \pm 44,15$  [Me = 93,83; 63,57–120,0] у. е. исходно и через 6 месяцев применения комплекса соответственно,  $p = 0,1$ ), в то время как в группе сравнения этот показатель снизился (с  $85,96 \pm 94,1$  [Me = 54,57; 31,94–96,81] у. е. до  $50,99 \pm 30,16$  [Me = 46,55; 26,24–69,51] у. е.) и значимо отличался от основной группы ( $p < 0,001$ ).

Индекс напряжения (по Р. М. Баевскому) несколько вырос (с  $90,08 \pm 95,23$  [Me = 61,65; 29,26–96,82] у. е. до  $90,44 \pm 47,3$  [Me = 88,58; 53,87–112,97] у. е.,  $p = 0,16$ ), что свидетельствует о восстановлении симпатической активности. При этом в группе сравнения продолжилось падение ИН, свидетельствующее об усугублении гиперпарасимпатикотонии (с  $78,1 \pm 87,02$  [Me = 54,57; 28,41–82,39] у. е. до  $45,08 \pm 27,4$  [Me = 41,86; 21,81–64,44] у. е., отличия между группами значимы,  $p_{ог-гс} < 0,001$ ).

ПАПР, отражающий влияние СНС на сердечный ритм, в основной группе значимо не изменился ( $76,38 \pm 26,52$  [Me = 76,67; 56,0–98,0] у. е. и  $70,67 \pm 24,35$  [Me = 69,99; 58,72–88,4] у. е. – до и через 6 месяцев КДАРМ соответственно,  $p = 0,37$ ), однако, в группе сравнения произошло его снижение (до  $57,46 \pm 30,31$  [Me = 63,29; 22,75–76,98] у. е.,  $p_{ог-гс} = 0,008$ ), что свидетельствует о дальнейшем угнетении СНС в условиях, если депривационные воздействия продолжаются.

Индексы, основанные на показателях спектрального анализа данных КИГ, также подтвердили описанные выше результаты. Так, индекс централизации снизился в обеих группах (с  $8,09 \pm 10,18$  [Me = 4,2; 2,96–10,04] у. е. до  $6,2 \pm 4,51$  [Me = 4,77; 3,67–7,15] у. е. в основной группе ( $p = 0,53$ ) и с  $6,96 \pm 10,48$  [Me = 3,62; 2,54–8,58] у. е. до  $4,18 \pm 3,44$  [Me = 3,55; 2,17–4,59] у. е. в группе сравнения,  $p_{ог-гс} < 0,001$ ), однако, если в основной группе снижение было обусловлено уменьшением мощности высокочастотных характеристик спектра, то в группе сравнения – повышением мощности волн очень низких частот. Изменения в основной группе подтверждаются снижением ИАП (с  $0,84 \pm 1,72$  [Me = 0,38; 0,17–0,72] у.е. до  $0,5 \pm 0,33$  [Me = 0,42; 0,27–0,6] у. е.,  $p = 0,25$ ), а в группе сравнения –



снижением ИАПЦ (с  $2,89 \pm 6,61$  [Me = 1,67; 1,04–2,89] у. е. до  $1,59 \pm 1,78$  [Me = 1,15; 0,69–1,79] у. е.,  $p = 0,04$ ).

Распределение по типу регуляции сердечного ритма (по Н. А. Шлык [326]) выявило (см. Рисунок 7.2), что среди детей, получавших КДАРМ, более, чем в 2 раза увеличился удельный вес первого типа регуляции (умеренное преобладание симпатической регуляции сердечного ритма): с 16,13 % ( $n = 10$ ) до 33,87 % ( $n = 21$ ,  $\varphi^* = 2,04$ ,  $p < 0,03$ ).

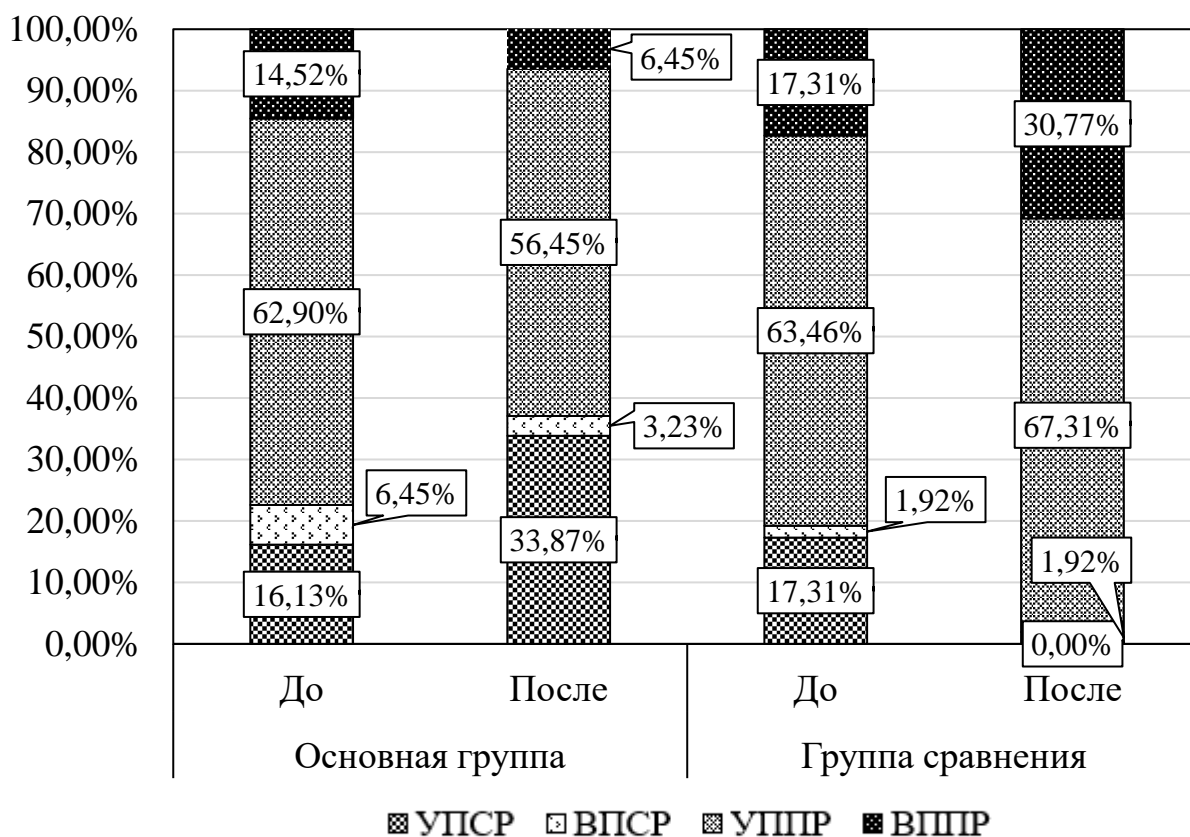


Рисунок 7.2 – Изменения распределений типа регуляции сердечного ритма у институционализированных детей через 6 месяцев применения комплекса реабилитационно-реабилитационных мероприятий

В то же время в группе сравнения частота первого типа регуляции значительно снизилась: с 17,31 % ( $n = 9$ ) до 0 % ( $n = 0$ ,  $\varphi^* = 1,77$ ,  $p < 0,04$ ), но возросла частота 4 типа регуляции (выраженное преобладание парасимпатического отдела ВНС над симпатическим): с 17,31 % ( $n = 9$ ) до 30,77 % ( $n = 16$ ), что, однако, было значимым

лишь на уровне тенденций ( $\phi^* = 1,41$ ,  $p = 0,08$ ). Частота встречаемости данного типа регуляции в группе сравнения через 6 месяцев наблюдения значимо превышала таковую в основной группе (6,45 %,  $n = 4$ ,  $\phi^* = 2,64$ ,  $p < 0,01$ ). Следует также отметить, что детей группы сравнения, относящихся к 1 типу регуляции, при обследовании через 6 месяцев выявлено не было (отличия между группами значимы,  $\phi^* = 3,68$ ,  $p < 0,001$ ).

Применение метода Е. А. Калюжного и соавт. позволило [422] разделить синдром вегетативной дистонии на собственно вегетативную дистонию и вегетативную дисфункцию и проследить изменение частоты их встречаемости в динамике (см. Рисунок 7.3).

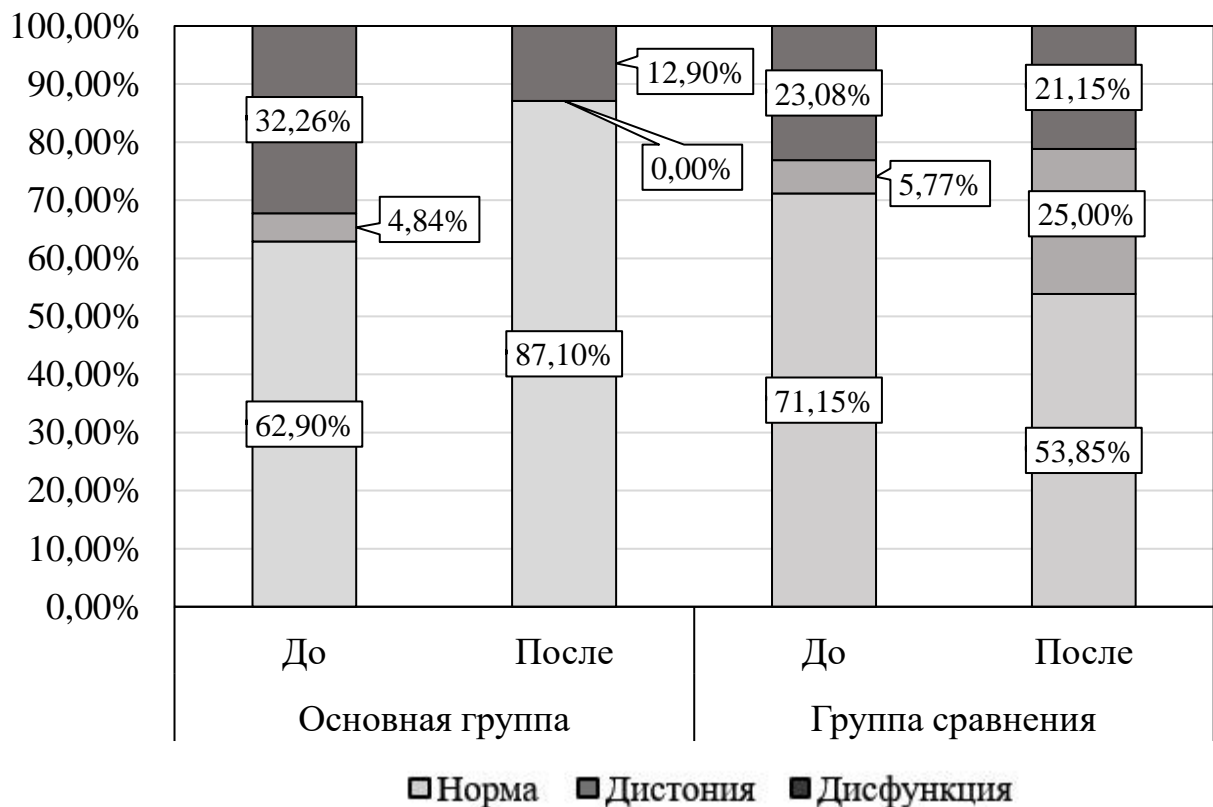


Рисунок 7.3 – Изменения частоты встречаемости вариантов синдрома вегетативной дистонии/дисфункции у институализированных детей через 6 месяцев применения комплекса абилитационно-реабилитационных мероприятий

Полученные результаты свидетельствуют, что частота нормотонии в основной группе значимо возросла (с 62,9 % до 87,1 %,  $\phi^* = 4,20$ ,  $p < 0,001$ ),

причем вегетативной дистонии в основной группе отмечено не было. В группе сравнения частота дисфункции значимо не изменилась (23,08 % (n = 12) и 21,15 % (n = 11) – при первичном обследовании и через 6 месяцев;  $p > 0,05$ ), однако у одного ребенка (1,92 %) отмечен тип дисфункции, характеризующийся снижением обоих звеньев ВНС, что расценено нами как усугубление дисбаланса и переход в стадию декомпенсации. Кроме того, в группе сравнения отмечен рост частоты варианта вегетативной дистонии с увеличением активности ПСНС и снижением – СНС, что также расценено нами как переход от фазы относительной компенсации к фазе декомпенсации, т. е. снижение активности симпатического звена ВНС как следствие избыточности предъявляемой аллостатической нагрузки.

Исходный вегетативный тонус позволяет оценить функционирование ВНС вне нагрузок, для оценки функционального резерва вегетативной регуляции принято определять вегетативную реактивность. Применение комплекса дифференцированных абилитационно-реабилитационных мероприятий позволило снизить частоту встречаемости неблагоприятного варианта вегетативной реактивности (асимпатотонического), что подтверждают данные, представленные на Рисунке 7.4.

Согласно полученным данным, применение КДАРМ позволило снизить частоту асимпатотонического типа вегетативной реактивности с 54,84 % (n = 34) до 11,29 % (n = 7,  $\varphi^* = 5,20$ ,  $p < 0,001$ ), при этом значимо увеличив удельный вес нормотонического (с 43,55 % (n = 27) до 64,52 % (n = 40),  $\varphi^* = 2,79$ ,  $p < 0,01$ ) и гиперсимпатикотонического (с 1,61 % (n = 1) до 24,19 % (n = 15),  $\varphi^* = 2,54$ ,  $p < 0,01$ ) вариантов. Частота последнего также была значимо выше показателей группы сравнения (1,92 % (n = 1),  $\varphi^* = 2,39$ ,  $p < 0,01$ ). Уровень асимпатотонического типа вегетативной реактивности в группе сравнения значимо не изменился (48,08 % (n = 25) и 44,23 % (n = 23) соответственно,  $p > 0,05$ ), что обусловило наличие статистически значимых отличий по данному показателю между группами основной и сравнения ( $\varphi^* = 3,67$ ,  $p < 0,001$ ).

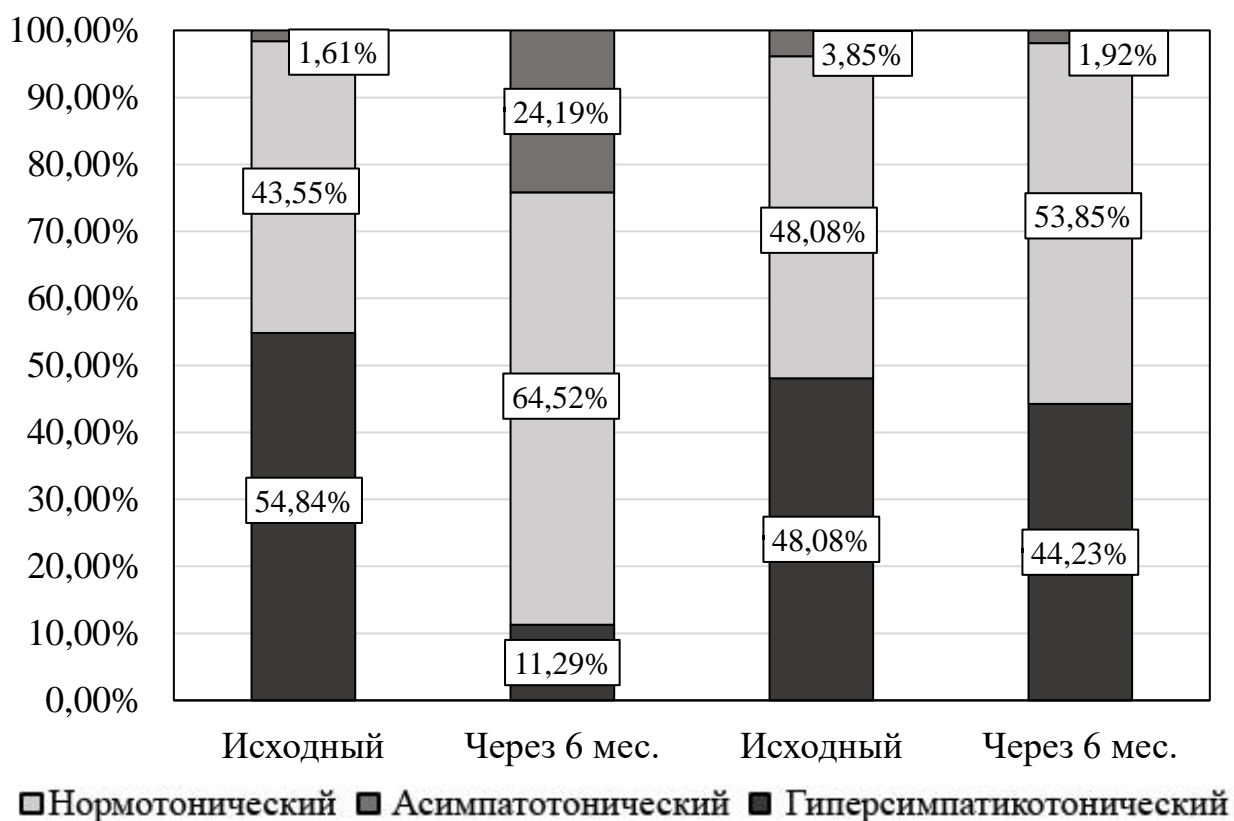


Рисунок 7.4 – Изменения вегетативной реактивности у институционализованных детей через 6 месяцев применения комплекса абилитационно-реабилитационных мероприятий

Таким образом, применение комплекса дифференцированных абилитационно-реабилитационных мероприятий позволило восстановить прежде всего функциональную активность симпатического отдела ВНС, восстановив баланс звеньев, а также функциональный резерв, чего не отмечено в группе сравнения, где выявлены снижение частоты встречаемости нормотонии и отсутствие значимой положительной динамики по показателю вегетативной реактивности. Изменения вегетативной регуляции и гормональных взаимодействий тесно связаны с поведенческими и эмоциональными проявлениями, что также было подтверждено результатами нашего исследования.

#### **7.4. Изменения эмоционального статуса и качества сна под влиянием комплекса дифференцированных абилитационно-реабилитационных мероприятий**

Поведенческие особенности институализированных детей, как уже было сказано, включают такие четыре состояния, как квази-аутизм, расторможенная привязанность, когнитивные нарушения и дефицит внимания/гиперактивность [46], поскольку их частота у детей, имевших опыт институционализации, значительно превышала таковую у детей без такого опыта. Все состояния, вошедшие в эту группу, прямо или косвенно могут быть оценены тестом «Сильные стороны и трудности» Р. Гудмана, что позволяет использовать его в качестве одного из критериев эффективности предложенного нами комплекса абилитационно-реабилитационных мероприятий.

Динамика результатов данной методики в основной группе и группе сравнения представлена в Таблице 7.14.

Таблица 7.14 – Динамика показателей ССТ теста Р. Гудмана у институализированных детей через 6 месяцев применения комплекса абилитационно-реабилитационных мероприятий

Индекс	Основная группа		Группа сравнения		p	
	До	После	До	После	ОГ–ГС	До– после
Эмоциональные проблемы	1,08 ± 1,36 [Me = 1; 0–2]	1,95 ± 1,43 [Me = 2; 1–3]	1,1 ± 1,14 [Me = 1; 0–2]	1,19 ± 1,17 [Me = 1; 0–2]	0,004	0,007
Проблемы с поведением	5,76 ± 3,24 [Me = 7; 3–8]	4,48 ± 2,43 [Me = 5; 2–6]	4,85 ± 3,47 [Me = 5,5; 1–8]	4,62 ± 3,0 [Me = 4; 2–7]	0,89	< 0,001
Гиперактивность	6,73 ± 2,33 [Me = 7; 5–8]	4,71 ± 2,05 [Me = 5; 3–6]	6,13 ± 2,63 [Me = 7; 5–8]	6,25 ± 2,61 [Me = 6; 4,5–8,5]	< 0,001	< 0,001

Индекс	Основная группа		Группа сравнения		p	
	До	После	До	После	ОГ– ГС	До– после
Проблемы со сверстниками	3,71 ± 1,91 [Me = 3; 3–5]	2,29 ± 1,58 [Me = 2; 1–4]	4,81 ± 2,85 [Me = 4; 3–7]	4,27 ± 2,22 [Me = 4; 2–6]	< 0,001	< 0,001
Просоциальное поведение	5,6 ± 2,38 [Me = 6; 4–8]	6,48 ± 1,97 [Me = 6,5; 5–8]	6,02 ± 2,24 [Me = 6; 4–8]	5,37 ± 2,28 [Me = 5,5; 3–7]	0,009	0,004
Общее число проблем	17,27 ± 5,88 [Me = 18; 12–21]	13,44 ± 4,2 [Me = 13; 10–16]	16,88 ± 7,01 [Me = 16,5; 12,5–22]	16,33 ± 5,87 [Me = 17; 12–21,5]	0,004	< 0,001

Как видно из Таблицы 7.14, общее количество проблем в основной группе снизилось с  $17,27 \pm 5,88$  [Me = 18; 12–21] балла до  $13,44 \pm 4,2$  [Me = 13; 10–16] балла ( $p < 0,001$ ), в то время как в группе сравнения практически не изменилось. Отличия между группами после 6 месяцев наблюдения достигли статистической значимости ( $p = 0,004$ ).

Наибольшие изменения произошли по шкалам «Проблемы с поведением» и «Проблемы со сверстниками». Количество баллов по первой из них снизилось с  $5,76 \pm 3,24$  [Me = 7; 3–8] до  $4,48 \pm 2,43$  [Me = 5; 2–6] ( $p < 0,001$ ), а по второй – с  $3,71 \pm 1,91$  [Me = 3; 3–5] до  $2,29 \pm 1,58$  [Me = 2; 1–4] ( $p < 0,001$ ). Причем показатель шкалы одноранговых проблем отличался и от результатов группы сравнения ( $p < 0,001$ ). Баллы, полученные при оценивании по поведенческой шкале, исходно были несколько выше в группе сравнения, поэтому снижение их в динамике в основной группе не достигло требуемого уровня значимости ( $p = 0,89$ ). Следует, однако, отметить, что данный показатель снизился и в группе сравнения ( $p = 0,87$ ), что мы расцениваем как результат естественной адаптации к требованиям персонала групп.

Изменения по шкале «Эмоциональные проблемы», кажущиеся на первый взгляд не логичными (показатель увеличился с  $1,08 \pm 1,36$  [Me = 1; 0–2] балла до  $1,95 \pm 1,43$  [Me = 2; 1–3] балла,  $p = 0,007$ ), мы расцениваем как большую открытость детей к демонстрации эмоций, в генезе которого, в том числе, играет свою роль

нормализация активности САС. Такие изменения могут иметь положительное влияние в дальнейшем, предотвращая формирование псевдоаутизма. Данный показатель также значимо отличался между группами ( $p = 0,004$ ). Еще одной проблемой из группы специфичных для депривационных условий, является гиперактивность, показатель по шкале оценки которой также снизился в основной группе как в динамике (с  $6,73 \pm 2,33$  [Me = 7; 5–8] балла до  $4,71 \pm 2,05$  [Me = 5; 3–6] балла,  $p < 0,001$ ), так и по отношению к группе сравнения ( $6,25 \pm 2,61$  [Me = 6; 4,5–8,5] балла,  $p < 0,001$ ), что, в свою очередь, позволяет говорить о благоприятном влиянии КДАРМ в отношении формирования СДВГ институционально-депривационного генеза.

Показатель просоциальной шкалы вырос (с  $5,6 \pm 2,38$  [Me = 6; 4–8] балла до  $6,48 \pm 1,97$  [Me = 6,5; 5–8] балла,  $p = 0,004$ ), однако, на фоне снижения его в группе сравнения (до  $5,37 \pm 2,28$  [Me = 5,5; 3–7] балла), отличия между группами достигли уровня значимости  $p = 0,009$ .

Изменения показателей ССТ теста подтверждаются результатами других методик, которые отражены в Таблице 7.15.

Таблица 7.15 – Динамика эмоциональных показателей у институализированных детей через 6 месяцев применения комплекса абилитационно-реабилитационных мероприятий

Индекс	Основная группа		Группа сравнения		p	
	До	После	До	После	ОГ–ГС	До–после
Тревожность	$3,79 \pm 2,63$ [Me = 4; 2–6]	$2,76 \pm 1,69$ [Me = 3; 1–4]	$4,0 \pm 2,53$ [Me = 4; 2–6]	$3,65 \pm 1,98$ [Me = 3; 2–4]	0,02	0,01
Ситуативная агрессивность	$6,13 \pm 5,48$ [Me = 5; 0–9]	$6,32 \pm 3,84$ [Me = 6; 3–9]	$4,94 \pm 5,02$ [Me = 3; 0–8]	$4,92 \pm 3,55$ [Me = 4; 2–7]	0,04	0,66
Устойчивая агрессивность	$2,79 \pm 3,03$ [Me = 2; 0–5]	$2,06 \pm 1,83$ [Me = 2; 1–3]	$2,87 \pm 3,16$ [Me = 1; 0–7]	$3,12 \pm 2,38$ [Me = 3; 1–5]	0,02	0,28
«Выбери нужное лицо»	$50,81 \pm 21,88$ [Me = 50; 35,71–71,43]	$42,51 \pm 22,83$ [Me = 35,71; 21,43–57,14]	$43,68 \pm 22,3$ [Me = 35,71; 21,43–71,43]	$52,48 \pm 27,87$ [Me = 42,86; 28,57–85,71]	0,056	0,004
Методика «Паровозик»	$6,11 \pm 3,03$ [Me = 6; 3–9]	$4,26 \pm 1,63$ [Me = 4; 3–6]	$5,13 \pm 3,22$ [Me = 5; 2–7]	$5,15 \pm 2,15$ [Me = 5; 4–7]	0,03	< 0,001

Показатель тревожности значимо снизился (с  $3,79 \pm 2,63$  [Me = 4; 2–6] балла до  $2,76 \pm 1,69$  [Me = 3; 1–4] балла,  $p = 0,01$ ), отличаясь также от показателя группы сравнения ( $3,65 \pm 1,98$  [Me = 3; 2–4] балла,  $p = 0,02$ ). Ситуативная агрессивность, отражая активизацию симпатических влияний, несколько повысилась (с  $6,13 \pm 5,48$  [Me = 5; 0–9] балла до  $6,32 \pm 3,84$  [Me = 6; 3–9] балла,  $p = 0,66$ ), превысив, таким образом, показатель группы сравнения ( $4,92 \pm 3,55$  [Me = 4; 2–7] балла,  $p = 0,04$ ).

Устойчивая агрессивность, напротив, не значимо снизилась (с  $2,79 \pm 3,03$  [Me = 2; 0–5] балла до  $2,06 \pm 1,83$  [Me = 2; 1–3] балла,  $p = 0,28$ ), однако, была значимо ниже, чем в группе сравнения ( $3,12 \pm 2,38$  [Me = 3; 1–5] балла,  $p = 0,02$ ). Учитывая тенденцию к снижению устойчивой агрессивности, можно предположить, что период 6 месяцев является недостаточным для полного восстановления нарушенных психологических функций и требуется более длительное применение предлагаемой методики, расширение сроков которой может достигать всего периода пребывания ребенка в условиях институционализации (за исключением медикаментозной составляющей комплекса, который следует повторять не чаще двух раз год).

Показатель теста «Выбери нужное лицо» также значимо снизился как по сравнению с исходным уровнем (с  $50,81 \pm 21,88$  [Me = 50; 35,71–71,43] балла до  $42,51 \pm 22,83$  [Me = 35,71; 21,43–57,14] балла,  $p = 0,004$ ), так и по отношению к показателю группы сравнения ( $p = 0,056$ ), где он, напротив, вырос (с  $43,68 \pm 22,3$  [Me = 35,71; 21,43–71,43] балла до  $52,48 \pm 27,87$  [Me = 42,86; 28,57–85,71] балла,  $p = 0,47$ ).

Результаты цветового теста М. Люшера (методика «Паровозик» С. В. Велиевой) также выявили снижение общего количества баллов с  $6,11 \pm 3,03$  [Me = 6; 3–9] до  $4,26 \pm 1,63$  [Me = 4; 3–6] соответственно,  $p < 0,001$ ), также отличаясь в меньшую сторону от показателя группы сравнения ( $5,15 \pm 2,15$  [Me = 5; 4–7] балла,  $p = 0,03$ ), который значимо не изменился.

Как было показано в главе 5, для воспитанников домов ребенка характерны нарушения качества сна, не проявляющиеся в целом высоким баллом при оценке суммарных нарушений, однако затрагивающие ряд частных характеристик, таких



как продолжительность сна и задержка наступления сна. Учитывая улучшения циркадной ритмичности мелатониновой системы, а также восстановление активности СНС, можно предполагать также изменения структуры диссомнических проблем в результате эффекта, оказываемого КДАРМ, что подтверждают данные, представленные в Таблице 7.16.

Таблица 7.16 – Динамика показателей качества сна у институализированных детей через 6 месяцев применения комплекса абилитационно-реабилитационных мероприятий

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		p	
	До	После	До	После	ОГ–ГС	До–после
Суммарный показатель проблем со сном	45,26 ± 6,3 [Me = 44; 39–50]	41,87 ± 6,01 [Me = 42; 38–46]	47,79 ± 6,28 [Me = 48; 42–53]	46,27 ± 5,22 [Me = 46; 44–50]	< 0,001	0,001
Дневная сонливость	9,24 ± 1,91 [Me = 8; 8–10]	8,68 ± 1,75 [Me = 8; 8–10]	10,25 ± 2,28 [Me = 10; 8–13]	9,52 ± 1,72 [Me = 9; 8–11]	0,007	0,09
Нарушения дыхания во время сна	3,32 ± 0,47 [Me = 3; 3–4]	2,68 ± 0,84 [Me = 3; 2–3]	3,46 ± 0,5 [Me = 3; 3–4]	3,19 ± 0,84 [Me = 3; 3–4]	0,001	< 0,001
Парасомнии	8,82 ± 2,22 [Me = 7; 7–12]	7,66 ± 1,8 [Me = 7,5; 6–9]	9,42 ± 2,33 [Me = 9; 7–12]	9,0 ± 2,1 [Me = 9; 8–11]	< 0,001	< 0,001
Тревожность сна	5,05 ± 0,91 [Me = 5; 4–6]	5,55 ± 1,79 [Me = 6; 4–7]	4,96 ± 0,91 [Me = 5; 4–6]	4,87 ± 0,89 [Me = 5; 4–6]	0,007	0,05
Продолжительность сна	4,68 ± 1,97 [Me = 5; 3–7]	4,13 ± 1,76 [Me = 4; 3–6]	4,81 ± 2,03 [Me = 5; 3–7]	4,67 ± 1,57 [Me = 5; 3–6]	0,12	0,11
Ночные пробуждения	4,42 ± 1,27 [Me = 5; 3–5]	3,48 ± 1,45 [Me = 3; 2–4]	4,31 ± 1,28 [Me = 5; 3–5]	4,1 ± 1,35 [Me = 4; 3–5]	0,01	< 0,001
Задержка наступления сна	1,89 ± 0,87 [Me = 2; 1–3]	1,42 ± 0,82 [Me = 1; 1–2]	2,15 ± 0,92 [Me = 2,5; 1–3]	2,19 ± 0,79 [Me = 2; 2–3]	< 0,001	0,01
Сопrotивление укладыванию	8,63 ± 1,22 [Me = 8; 8–10]	8,23 ± 1,38 [Me = 8; 8–9]	8,77 ± 1,17 [Me = 9; 8–10]	8,73 ± 1,22 [Me = 9; 8–10]	0,047	0,08

Следует отметить, что проведенный комплекс прежде всего повлиял на качество сна в целом, о чем свидетельствует снижение суммарного показателя проблем со сном (с  $45,26 \pm 6,3$  [Me = 44; 39–50] балла до  $41,87 \pm 6,01$  [Me = 42; 38–46] балла,  $p = 0,001$ ), в то время как в группе сравнения его значение практически не изменилось ( $47,79 \pm 6,28$  [Me = 48; 42–53] балла и  $46,27 \pm 5,22$  [Me = 46; 44–50] балла – исходно и через 6 месяцев соответственно, отличия с основной группой значимы,  $p < 0,001$ ).

И если такие показатели, как дневная сонливость, продолжительность сна, сопротивление укладыванию значимо не изменились, то остальные результаты соответствовали перестройке регуляторных систем.

Как уже было сказано, показатель дневной сонливости в основной группе значимо не изменился ( $9,24 \pm 1,91$  [Me = 8; 8–10] и  $8,68 \pm 1,75$  [Me = 8; 8–10] балла исходно и через 6 месяцев соответственно,  $p = 0,09$ ), однако был значимо ниже, чем в группе сравнения ( $9,52 \pm 1,72$  [Me = 9; 8–11] балла,  $p = 0,007$ ), что косвенно свидетельствует о лучшей эффективности ночного сна у воспитанников домов ребенка. Немаловажным фактором в данном случае мы считаем более четкий распорядок дня у детей, живущих в интернатных учреждениях.

По той же причине значимо не изменилась продолжительность сна (соответственно  $4,68 \pm 1,97$  [Me = 5; 3–7] и  $4,13 \pm 1,76$  [Me = 4; 3–6] балла,  $p = 0,11$ ), количество баллов по данной шкале также значимо не отличался от такового в группе сравнения ( $4,67 \pm 1,57$  [Me = 5; 3–6] балла,  $p = 0,12$ ).

О лучшем качестве сна свидетельствует также снижение показателя «Ночные пробуждения» с  $4,42 \pm 1,27$  [Me = 5; 3–5] балла до  $3,48 \pm 1,45$  [Me = 3; 2–4] балла ( $p < 0,001$ ). Отличия с группой сравнения также значимы ( $4,1 \pm 1,35$  [Me = 4; 3–5] балла,  $p = 0,01$ ).

Стабилизация ВНС отразилась на таких показателях как «Нарушения дыхания во время сна» и «Парасомнии», которые значимо снизились (соответственно с  $3,32 \pm 0,47$  [Me = 3; 3–4] балла до  $2,68 \pm 0,84$  [Me = 3; 2–3] балла и с  $8,82 \pm 2,22$  [Me = 7; 7–12] балла до  $7,66 \pm 1,8$  [Me = 7,5; 6–9] балла,  $p < 0,001$  в обоих случаях). По сравнению с группой сравнения данные показатели также были

значимо ниже ( $p = 0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно). Дыхание регулируется центром, расположенным в продолговатом мозге рядом с ядрами блуждающего нерва, что создает предпосылки для их взаимного влияния. Снижение избыточной активности ПНС в результате применения КДАРМ, вероятно, являлось тем механизмом, посредством которого нормализовались вышеуказанные показатели качества сна.

В то же время показатель тревожности сна значим вырос (с  $5,05 \pm 0,91$  [Me = 5; 4–6] балла до  $5,55 \pm 1,79$  [Me = 6; 4–7] балла,  $p = 0,05$ ), превысив также уровень группы сравнения ( $4,87 \pm 0,89$  [Me = 5; 4–6] балла,  $p = 0,007$ ), что мы склонны объяснять повышением активности САС и увеличением уровней ДГЭА-сульфата, также оказывающего активизирующее действие на мозг [503].

Изменения в циркадном ритме синтеза мелатонина и, особенно, увеличение его вечерних концентраций отразились на качестве засыпания. И если показатель «Сопротивление укладыванию» значимо не изменился ( $8,63 \pm 1,22$  [Me = 8; 8–10] балла и  $8,23 \pm 1,38$  [Me = 8; 8–9] балла – исходно и через 6 месяцев соответственно,  $p = 0,08$ ; в группе сравнения –  $8,73 \pm 1,22$  [Me = 9; 8–10] балла,  $p = 0,05$ ), то оценка по шкале «Задержка наступления сна» снизилась с  $1,89 \pm 0,87$  [Me = 2; 1–3] балла до  $1,42 \pm 0,82$  [Me = 1; 1–2] балла ( $p = 0,01$ ). В группе сравнения данный показатель несколько вырос (с  $2,15 \pm 0,92$  [Me = 2,5; 1–3] балла до  $2,19 \pm 0,79$  [Me = 2; 2–3] балла,  $p = 0,81$ ) и был значимо выше, чем в основной группе ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, применение комплекса дифференцированных абилитационно-реабилитационных мероприятий позволило уменьшить количество поведенческих проблем, тревожность институализированных детей, а также улучшить качество сна воспитанников домов ребенка.

### **7.5. Клинические показатели эффективности проводимого комплекса дифференцированных абилитационно-реабилитационных мероприятий**

Основной целью нашей работы, наряду с изучением патогенетических аспектов госпитального синдрома, мы считаем создание условий, при которых

будет сохраняться личностный, интеллектуальный потенциал, полноценное нервно-психическое и физическое развитие, а также предотвращаться формирование хронической патологии. Следовательно, динамику физического и нервно-психического развития можно считать основными критериями эффективности проводимых мероприятий.

Изменения антропометрических показателей, произошедшие за 6 месяцев проведения комплекса абилитационно-реабилитационных мероприятий, представлены в Таблице 7.17.

Таблица 7.17 – Изменения показателей физического развития институализированных детей за 6 месяцев применения комплекса абилитационно-реабилитационных мероприятий

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		p	
	До	После	До	После	ОГ–ГС	До– после
WHZ (Масса тела к росту)	-0,6 ± 1,1 [Me = -0,79; -1,36–0,23]	-0,67 ± 1,08 [Me = -0,63; -1,5–0,11]	-0,87 ± 1,44 [Me = -0,78; -1,91–0,32]	-0,65 ± 1,24 [Me = -0,67; -1,36–0,15]	0,86	0,90
HAZ (Рост к возрасту)	-1,48 ± 1,19 [Me = -1,33; -2,11–0,87]	-0,98 ± 1,06 [Me = -1,15; -1,65–0,31]	-1,11 ± 1,31 [Me = -1,11; -1,82–0,41]	-1,24 ± 1,23 [Me = -1,18; -1,86–0,69]	0,21	0,0002
WAZ (Масса тела к возрасту)	-1,26 ± 1,0 [Me = -1,28; -1,95–0,63]	-1,02 ± 0,91 [Me = -1,04; -1,53–0,34]	-1,22 ± 1,13 [Me = -1,28; -1,86–0,49]	-1,15 ± 1,01 [Me = -1,1; -1,87–0,61]	0,41	0,0008
BAZ (ИМТ к возрасту)	-0,44 ± 1,13 [Me = -0,62; -1,12–0,41]	-0,58 ± 1,07 [Me = -0,58; -1,15–0,07]	-0,78 ± 1,45 [Me = -0,69; -1,81–0,34]	-0,54 ± 1,23 [Me = -0,36; -1,34–0,27]	0,66	0,37
HCZ (ОГ к возрасту)	-0,26 ± 1,16 [Me = -0,23; -0,99–0,47]	0,6 ± 1,27 [Me = 0,93; -0,34–1,66]	-0,03 ± 1,22 [Me = 0,04; -0,71–0,76]	0,03 ± 1,22 [Me = 0,18; -0,56–0,9]	0,02	0,0002

Учитывая критику, высказываемую в отношении унификации оценки антропометрических показателей ВОЗ для различных регионов, и в связи с

отсутствием региональных стандартов, для трактовки изменений был использован относительный стандартизированный показатель z-оценки.

Как показано в Таблице 7.17, исходно дети отставали по всем изучаемым показателям (z-баллы  $< 0$ ), а по массе тела и росту отставание выходило за пределы одного стандартного отклонения. Однако, как было сказано в главе 3, в большей степени страдал именно рост детей, так как вневозрастной показатель «WHZ (Масса тела к росту)» и показатель «BAZ (ИМТ к возрасту)» были снижены в пределах  $\pm 1 z$  (показатели 75 центиля в обоих случаях включали положительные величины).

В результате проведения комплекса абилитационно-реабилитационных мероприятий произошли значимые изменения антропометрических показателей. Так, значение WAZ (масса тела к возрасту) выросло 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 ( $p = 0,0008$ ), а в группе сравнения также несколько увеличилось (до  $-1,15 \pm 1,01$  [Me = -1,1; -1,87–-0,61] z,  $p = 0,41$ ). HAZ (рост к возрасту), в свою очередь, также значимо 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,  $p = 0,0002$ ), в то время как в группе сравнения несколько снизился (с  $-1,11 \pm 1,31$  [Me = -1,11; -1,82–-0,41] z до  $-1,24 \pm 1,23$  [Me = -1,18; -1,86–-0,69] z,  $p = 0,02$ ). Отличия между группами не достигли статистической значимости ( $p = 0,21$ ), что связано с несколько бóльшими исходными величинами данного показателя в группе сравнения.

Более того, в основной группе отношение массы тела к росту ( $-0,6 \pm 1,1$  [Me = -0,79; -1,36–-0,23] z и  $-0,67 \pm 1,08$  [Me = -0,63; -1,5–-0,11] z соответственно исходный уровень и через 6 месяцев,  $p = 0,90$ ) и ИМТ к возрасту (с  $-0,44 \pm 1,13$  [Me = -0,62; -1,12–-0,41] z до  $-0,58 \pm 1,07$  [Me = -0,58; -1,15–-0,07] z соответственно,  $p = 0,37$ ) значимо не изменились, что позволяет говорить о практически равномерном увеличении массы тела и роста. В группе сравнения, напротив, данные показатели выросли (не значимо), отражая усугубление задержки роста по отношению к величине массы тела.

Окружность головы принято расценивать в качестве косвенного критерия, по которому можно судить об объеме головного мозга. Увеличение данного показателя трактуется как один из признаков нейронального развития у детей после

завершения институционализации [442]. Полученные нами данные свидетельствуют о положительном влиянии проведенных мероприятий на величину окружности головы. Так, данный показатель за 6 месяцев наблюдения значимо вырос (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,  $p = 0,0002$ ), также значимо превысив уровень группы сравнения ( $0,03 \pm 1,22$  [Me =  $0,18$ ;  $-0,56-0,9$ ] z,  $p = 0,02$ ). Поскольку столь интенсивный рост окружности головы отражает интенсивное развитие головного мозга, которое невозможно без образования новых нейрональных связей (о чем также свидетельствует значимое увеличение уровней BDNF), мы в праве предположить также положительную динамику НПП у детей основной группы. В группе сравнения показатели окружности головы также увеличились (с  $-0,03 \pm 1,22$  [Me =  $0,04$ ;  $-0,71-0,76$ ] z до  $0,03 \pm 1,22$  [Me =  $0,18$ ;  $-0,56-0,9$ ] z,  $p = 0,02$ ), что согласовывалось с изменениями BDNF в этой группе и расценивается нами как результат активной работы педагогического состава по подготовке к школе.

Изменения показателей нервно-психического развития, оцененного с помощью шкал Денверского теста, представлены в Таблице 7.18.

Таблица 7.18 – Изменения показателей НПП (оценка с помощью Денверского теста, DQ) институализированных детей за 6 месяцев применения комплекса абилитационно-реабилитационных мероприятий

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		p	
	До	После	До	После	ОГ– ГС	До– после
Индивидуально-социальное развитие	$79,59 \pm 13,87$ [Me = 75,28; 66,67–91,89]	$97,79 \pm 7,3$ [Me = 100; 100–100]	$82,22 \pm 11,7$ [Me = 77,27; 73,91–90,95]	$97,44 \pm 8,52$ [Me = 100; 100–100]	0,41	< 0,001
Тонкая моторно-адаптивная деятельность	$79,04 \pm 13,5$ [Me = 82,35; 66,67–90,0]	$90,08 \pm 8,8$ [Me = 90,0; 85,71–96,49]	$81,6 \pm 12,17$ [Me = 83,72; 77,78–90,81]	$87,45 \pm 8,3$ [Me = 89,18; 83,33–92,31]	0,07	< 0,001
Грубые моторные навыки	$87,46 \pm 9,43$ [Me = 89,01; 84,31–94,12]	$94,0 \pm 6,65$ [Me = 94,74; 92,59–98,28]	$86,55 \pm 11,42$ [Me = 90,25; 79,91–95,45]	$88,89 \pm 10,07$ [Me = 90,54; 84,2–95,54]	0,002	< 0,001

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		p	
	До	После	До	После	ОГ-ГС	До-после
Развитие речи	79,85 ± 15,07 [Me = 84,62; 68,75–90,7]	91,0 ± 9,23 [Me = 92,86; 87,04–97,83]	86,42 ± 9,43 [Me = 88,76; 80,0–93,47]	87,74 ± 8,16 [Me = 90,0; 80,72–94,06]	0,009	< 0,001
Средний балл	81,49 ± 8,4 [Me = 83,46; 78,43–86,82]	93,22 ± 6,41 [Me = 94,97; 91,67–97,41]	84,2 ± 6,68 [Me = 86,24; 79,56–89,11]	90,38 ± 6,48 [Me = 91,5; 86,56–94,41]	0,002	< 0,001

Как видно из Таблицы 7.18, средний коэффициент развития значимо вырос не только в динамике (с 81,49 ± 8,4 [Me = 83,46; 78,43–86,82] DQ до 93,22 ± 6,41 [Me = 94,97; 91,67–97,41] DQ,  $p < 0,001$ ), но и по отношению к группе сравнения (90,38 ± 6,48 [Me = 91,5; 86,56–94,41] DQ,  $p = 0,002$ ).

Уровень индивидуально-социального развития значимо вырос с 79,59 ± 13,87 [Me = 75,28; 66,67–91,89] DQ до 97,79 ± 7,3 [Me = 100; 100–100] DQ ( $p < 0,001$ ), однако не отличался от показателя группы сравнения (97,44 ± 8,52 [Me = 100; 100–100] DQ,  $p = 0,41$ ). Количество баллов по шкале «Тонкая моторно-адаптивная деятельность» увеличилось в основной группе с 79,04 ± 13,5 [Me = 82,35; 66,67–90,0] DQ до 90,08 ± 8,8 [Me = 90,0; 85,71–96,49] DQ ( $p < 0,001$ ), а в группе сравнения – с 81,6 ± 12,17 [Me = 83,72; 77,78–90,81] DQ до 87,45 ± 8,3 [Me = 89,18; 83,33–92,31] DQ (отличия между группами значимы на уровне тенденции,  $p = 0,07$ ).

В свою очередь, показатель шкалы «Грубые моторные навыки» повысился с 87,46 ± 9,43 [Me = 89,01; 84,31–94,12] DQ до 94,0 ± 6,65 [Me = 94,74; 92,59–98,28] DQ ( $p < 0,001$ ), значимо отличаясь не только в динамике, но по отношению к группе сравнения (88,89 ± 10,07 [Me = 90,54; 84,2–95,54],  $p = 0,002$ ). Такие же изменения отмечены и относительно речевого развития, оценка которого возросла с 79,85 ± 15,07 [Me = 84,62; 68,75–90,7] DQ до 91,0 ± 9,23 [Me = 92,86; 87,04–97,83] DQ ( $p < 0,001$ ), значимо превысив показатель группы сравнения (87,74 ± 8,16 [Me = 90,0; 80,72–94,06] DQ,  $p = 0,009$ ).

Таким образом, если тонкая моторика и показатель социализации улучшились и в группе сравнения, что обусловлено подготовкой к школе и работой педагогического персонала, то такие показатели как грубая моторика и развитие речи продемонстрировали значимое влияние предложенного нами комплекса.

Оценка НПР, проведенная с помощью Формализованной карты, подтвердила результаты Денверского теста (см. Таблицу 7.19): все показатели НПР, оцененные с помощью данной методики, значимо выросли за 6 месяцев проведения изучаемого комплекса мероприятий ( $p < 0,001$  во всех случаях).

Таблица 7.19 – Изменения показателей НПР (оценка с помощью Формализованной карты, DQ) институализированных детей за 6 месяцев применения комплекса абилитационно-реабилитационных мероприятий

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		p* ОГ– ГС
	До	После	До	После	
Крупная моторика	92,34 ± 2,34 [Me = 92; 90–95]	95,4 ± 2,61 [Me = 96; 93–98]	92,25 ± 3,45 [Me = 92; 90–95]	93,81 ± 3,04 [Me = 95; 91,5–96]	0,006
Мелкая моторика	87,19 ± 4,75 [Me = 88; 83–92]	92,73 ± 4,96 [Me = 93; 90–96]	88,04 ± 4,3 [Me = 88; 85–92]	90,4 ± 4,55 [Me = 91,5; 89–93]	0,005
Зрительное восприятие	89,92 ± 5,28 [Me = 90; 86–94]	94,71 ± 4,31 [Me = 96; 94–97]	92,17 ± 5,58 [Me = 93,5; 87–97]	93,54 ± 5,34 [Me = 94; 88–97]	0,38
Слуховое восприятие	92,66 ± 5,83 [Me = 94; 89–96]	97,05 ± 3,56 [Me = 97; 95–100]	93,88 ± 5,87 [Me = 95; 93,5–98,5]	95,81 ± 4,81 [Me = 96; 94–100]	0,31
Импрессивная речь	85,39 ± 5,63 [Me = 87; 83–88]	91,4 ± 5,7 [Me = 92; 88–96]	86,46 ± 5,84 [Me = 87; 84–91]	88,96 ± 5,7 [Me = 88; 87–92]	0,008
Экспрессивная речь	77,42 ± 7,85 [Me = 79,5; 72–82]	86,31 ± 8,29 [Me = 88; 82–92]	80,29 ± 7,28 [Me = 80; 76–86]	82,77 ± 8,71 [Me = 83,5; 77–89]	0,03
Интеллект	85,58 ± 5,82 [Me = 85,5; 82–91]	91,76 ± 5,11 [Me = 92; 89–94]	88,27 ± 4,28 [Me = 89,5; 87–91]	89,73 ± 5,27 [Me = 90; 86–93,5]	0,03
Конструирование	80,53 ± 9,46 [Me = 82; 75–87]	86,84 ± 10,58 [Me = 88,5; 82–93]	80,08 ± 8,84 [Me = 80,5; 75–87,5]	82,92 ± 10,3 [Me = 85; 75,5–92]	0,02



Показатель	Основная группа		Группа сравнения		p* ОГ– ГС
	До	После	До	После	
Эмоции и коммуникация	85,73 ± 4,17 [Me = 86; 82–90]	89,68 ± 4,53 [Me = 90; 87–93]	85,77 ± 4,13 [Me = 86; 82,5–89]	87,69 ± 4,96 [Me = 88; 86–90]	0,04
Самообслуживание	83,42 ± 7,76 [Me = 84; 77–91]	90,68 ± 6,4 [Me = 92; 86–96]	85,94 ± 6,61 [Me = 88; 82–91]	88,17 ± 7,54 [Me = 89; 84–92]	0,08
Игра	86,48 ± 7,5 [Me = 87; 85–92]	91,92 ± 6,08 [Me = 93; 92–96]	87,94 ± 5,91 [Me = 88; 85–92]	89,33 ± 7,18 [Me = 91,5; 85–94]	0,04
Средний балл	86,06 ± 4,23 [Me = 86,18; 83,27–89]	91,68 ± 4,61 [Me = 92,09; 89,18–94,45]	87,37 ± 3,14 [Me = 87,5; 84,86–89,05]	89,38 ± 4,42 [Me = 89,18; 86,73–92,59]	0,004

Примечание: различия в динамике значимы во всех случаях ( $p < 0,001$ )

Как видно из Таблицы 7.19, во всех случаях, кроме двух шкал («Зрительное восприятие» и «Слуховое восприятие»), показатели значимо превысили значения группы сравнения, что в итоге привело к значимому росту среднего балла 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 ( $p < 0,001$ ). В группе сравнения также отмечен рост среднего балла (с  $87,37 \pm 3,14$  [Me = 87,5; 84,86–89,05] DQ до  $89,38 \pm 4,42$  [Me = 89,18; 86,73–92,59] DQ,  $p = 0,01$ ), однако отличия между группами значимо различались в пользу основной группы ( $p = 0,004$ ).

Эффективность предложенной методики подтверждена также показателем ЧБНЛ (число больных, которых необходимо лечить), 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, оцененного по шкалам Денверского теста – 3,48 (95 ДИ: 2,20 – 8,36); по шкалам Формализованной карты – 4,81 (95 ДИ: 2,87 – 14,87).

С нашей точки зрения важным представляется создание математических моделей, способных прогнозировать эффективность предлагаемого комплекса дифференцированных абилитационно-реабилитационных мероприятий. В этой связи следует подчеркнуть, что развитие детей не происходит параллельно и

постоянно, напротив, как правило, и НПП и физический рост происходят скачкообразно, причем этап интенсивного роста редко сочетается с приобретением новых навыков. Поэтому при прогнозировании следует разделить НПП и физическое развитие, рассчитывая модели для каждого из них.

С помощью полученных в исследовании данных, методом многомерной статистики (метод бинарной логистической регрессии), изучались причинно-следственные связи, и устанавливалось влияние прогностических факторов на эффективность КДАРМ.

Как известно [526; 560], регрессионный анализ служит для определения вида связи и дает возможность для прогнозирования значения одной (зависимой) переменной («отклик») отталкиваясь от значения другой (независимой) переменной («предиктора»). Бинарная логистическая регрессия представляет собой особый вариант множественной линейной регрессии и отличается от нее тем, что в качестве зависимой переменной используется не количественная, а дихотомическая (бинарная) переменная. Кроме того, допускается использование категориальных (номинативных) переменных. С помощью бинарной логистической регрессии изучается зависимость дихотомических переменных от нескольких независимых переменных, имеющих любой тип шкалирования. В результате получается статистическая модель, позволяющая рассчитать вероятность наступления (или не наступления, в зависимости от поставленной исходно задачи) события в зависимости от значений независимых переменных.

В общем виде вероятность ( $p$ ) наступления события рассчитывается по формуле (1.1):

$$p = \frac{1}{1+e^{-z}}, \quad (1.1)$$

где  $e$  – экспонента, равная 2,718;  $Z = Const.a_0 + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_n \times X_n$ ,

$X$  – значения независимых переменных (факторов риска);  $Const.a_0$  и  $b$  – коэффициенты уравнения регрессии.

В нашем исследовании целью бинарной логистической регрессии являлись, во-первых, проверка гипотезы о влиянии факторов риска на развитие детей, а во-

вторых, создание математической модели для индивидуального прогноза эффективности КДАРМ, используя уравнение бинарной логистической регрессии.

Построение прогностической модели проводили поэтапно. На первом этапе были определены факторы риска и критерии эффективности, произведен непосредственный расчет и оценка логической адекватности (математической и клинической) всех полученных прогностических моделей, с целью выбора одной оптимальной.

Для создания модели были выбраны пациенты основной группы ( $n = 62$ ), так как только они получали КДАРМ. В нашем случае основной задачей моделирования являлся прогноз эффективности разрабатываемого комплекса, позволяющий выявить детей, для которых применение данного комплекса недостаточно и требуется поиск иных подходов.

Поэтому, в качестве прогнозируемого показателя (отклика) принято изменение показателей роста, выраженного в z-баллах (благоприятным исходом считали изменение показателя в положительную сторону, неблагоприятным – если разница между величиной HAZ через 6 месяцев применения комплекса и его исходным значением равнялась нулю или была отрицательной).

В качестве признаков, оценивавшихся исходно и включаемых в модель как независимые факторы, определена совокупность признаков, включающих показатели гормонального статуса, ВСР, а также получаемых анамнестически и параклиническими методами. В исходную обучающую матрицу включен ряд независимых друг от друга признаков: уровень кортизола в порции № 2 (стимулированного), уровень мелатонина в утренней порции, уровень ТТГ, уровень дофамина, уровень инсулина, величина HAZ, баллы по методике «Паровозик», SDNN, количество перенесенных острых респираторных инфекций, показатель по шкале «Ночные пробуждения» опросника оценки качества сна.

На втором этапе мы получили коэффициенты регрессии, методом обратной селекции используя процедуру «Hooke-Jeeves pattern moves» (максимальное количество итераций – 50). В качестве критерия проверки значимости использовали статистику Вальда (Wald), которая использует распределение  $\chi^2$ , и

представляет собой квадрат отношения соответствующего коэффициента к его стандартной ошибке.

В целом статистическую (математическую) адекватность полученных моделей оценивали по величине критерия  $\chi^2$  (критерий статистической значимости влияния на зависимую переменную всех предикторов заданной модели), а также использовали графический анализ (визуализировались гистограммы остатков и диаграммы рассеяния наблюдаемых и предсказанных значений). Во всех процедурах анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости ( $p$ ), при этом критический уровень принимался равным 0,05.

По итогам расчетов из нескольких вариантов моделей в окончательную прогностическую модель бинарной логистической регрессии включено три признака, позволяющие прогнозировать вероятность положительного исхода применения КДАРМ, а именно: балл по шкале «Ночные пробуждения» ( $X_1$ ), результат методики «Паровозик» ( $X_2$ ), количество перенесенных острых респираторных инфекций ( $X_3$ ). Результаты оценки коэффициентов уравнения для каждого признака приведены в Таблице 7.20.

Таблица 7.20 – Результаты бинарного логистического регрессионного анализа ( $\chi^2 = 19,066$ ;  $p = 0,00027$ )

Переменная-предиктор	Величина коэффициента	Стандартная ошибка	$\chi^2$ Вальда	$p$	Отношение шансов (ОШ)	95% ДИ для ОШ
Константа (Const. $a_0$ )	-6,485	2,250	8,309	0,004	–	–
Ночные пробуждения ( $X_1$ )	$b_1 = 0,814$	0,320	6,481	0,011	25,925	2,01–335,23
Результат методики «Паровозик» ( $X_2$ )	$b_2 = 0,382$	0,144	7,050	0,008	66,882	2,81–1589,98
Количество острых респираторных инфекций ( $X_3$ )	$b_3 = -0,103$	0,058	3,122	0,077	0,077	0,004–1,41

Как видно из Таблицы 7.20, коэффициенты логистического регрессионного уравнения и в целом модель ( $\chi^2 = 19,066$ ;  $p = 0,00027$ ) статистически значимы. Следует отметить, что уровень значимости последнего показателя (количество острых респираторных инфекций) превышал пороговую величину ( $p = 0,08$ ), однако его введение в модель позволило увеличить диагностическую эффективность модели на 8,25 пункта.

Графический анализ показал, что именно данная прогностическая модель наиболее статистически адекватна. Диаграмма рассеяния полученной модели показывает, что выбранная модель хорошо соответствует данным и точки наблюдаемых и предсказанных значений располагаются вдоль прямой линии (Рисунок 7.5).

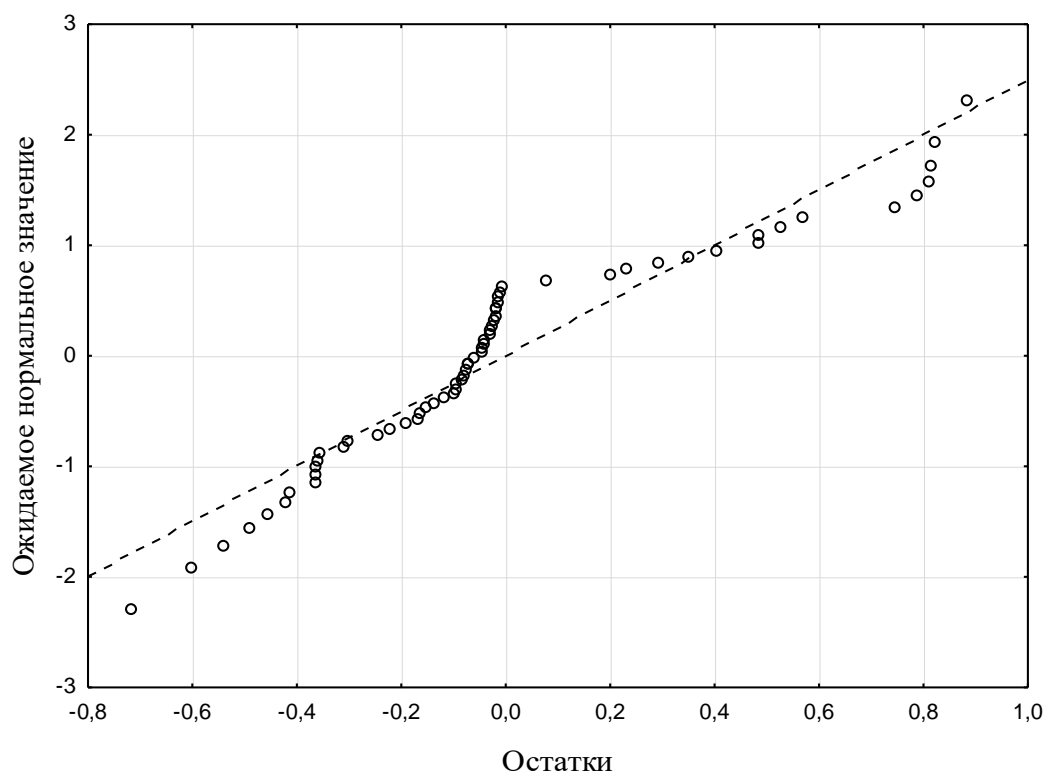


Рисунок 7.5 – Нормальный вероятностный график рассеяния логистического регрессионного уравнения

Для оценки влияния предикторов весьма важными показателями являются стандартизованные регрессионные коэффициенты. Чем больше модуль такого

коэффициента, тем сильнее его влияние на зависимую переменную. В нашем случае наибольшее влияние оказывают качество сна и исходное психическое состояние ребенка (оцененное по методике «Паровозик»), так как отношение шансов этих двух показателей имеют максимальные значения: 25,93 (95 % ДИ 2,01–335,23) и 66,88 (95 % ДИ 2,81–1589,98) соответственно, то есть, например, при условии стабильного состояния остальных двух предикторов, увеличение количества ночных пробуждений (которая может быть обусловлена нарушением мелатониновой системы, влиянием ДГЭА-сульфата, а также дисбалансом ВНС) увеличивает вероятность благоприятного исхода в 25,93 раза (95 % ДИ 2,01–335,23), а высокий балл по методике «Паровозик», свидетельствующий об исходно негативном психическом состоянии, приводит к повышению эффективности комплекса в 66,88 раза (95 % ДИ 2,81–1589,98), отражая тем самым показатели, влияющие на рост ребенка в наибольшей степени, т. е. чем больше нарушены сон и исходное психическое состояние, тем выше реабилитационный потенциал и вероятность догоняющих темпов роста.

Таким образом, в окончательном виде уравнение бинарной логистической регрессии выглядит следующим образом (1.2):

$$p = \frac{1}{1 + 2,718^{-6,485 + 0,814 \times X_1 + 0,382 \times X_2 - 0,103 \times X_3}} \quad (1.2)$$

Диагностическая чувствительность предлагаемой модели составила 84,31 %, диагностическая специфичность – 72,73 %, диагностическая эффективность в целом – 78,52 %. Полученные диагностические характеристики модели достаточно высокие, что позволяет ее использовать для прогноза эффективности влияния предлагаемого комплекса на показатели роста институализированных детей и отбирать детей, которым требуется дополнительное индивидуальное вмешательство.

Применение данной прогностической модели можно продемонстрировать на следующих клинических примерах.

Пример № 1. Воспитанница А. на момент первичного обследования имела 7 баллов по шкале «Ночные пробуждения», 6 баллов по методике «Паровозик» и перенесла за время пребывания под наблюдением 3 эпизода острых респираторных

инфекций. Подставив в уравнение (1.2) эти значения переменных  $X_1$ ,  $X_2$  и  $X_3$  соответственно, получаем  $Z = 1,197$ . Вероятность положительного эффекта от предлагаемого комплекса в таком случае равна  $p = 0,232$  (23,2 %). То есть, данному пациенту требуется применение дополнительных методик. Следует отметить, что в результате этот ребенок отстал в росте (-0,48 z).

Пример № 2. У ребенка В., имевшего 3 балла по шкале «Ночные пробуждения» и 3 балла по методике «Паровозик», который перенес за время пребывания под наблюдением 9 эпизодов острых респираторных инфекций, величина  $Z$  составила -3,82, и вероятность положительного эффекта предлагаемого комплекса на рост ребенка составила  $p = 0,979$  (97,9 %), что и было подтверждено клинически: изменение роста ребенка составили +1,48 z.

Таким образом, полученное нами уравнение бинарной логистической регрессии, является клинически адекватной и работоспособной математической моделью для индивидуального прогноза эффективности разработанного нами комплекса дифференцированных абилитационно-реабилитационных мероприятий.

Для оценки нервно-психического развития адекватной с математической точки зрения и применимой клинически модели разработать не удалось, поэтому была построена нейронная сеть, позволяющая прогнозировать вероятность достижения среднего балла DQ по шкалам Денверского теста не менее 90 баллов (по дихотомической шкале).

Построение нейросетевой модели имеет ряд ограничений [561]. Прежде всего общее число связей сети (весов) должно быть в несколько раз меньше объема обучающей выборки, что необходимо для адекватной аппроксимации данных, предотвращая переобучение сети. Затем на первом этапе было построено несколько различных по архитектуре нейронных сетей, из которых на втором этапе была выбрана сеть с наилучшими показателями и проведено ее тестирование.

Итоговая нейронная сеть была построена по принципу многослойного персептрона с одним внутренним слоем и архитектурой 4–4–2 (см. Рисунок 7.6).

Использовался алгоритм обучения BFGS (алгоритм Бройдена–Флетчера–Гольдфарба–Шанно), который относится к современным, оптимизированным и

мощным алгоритмам обучения сети. В качестве функции поиска ошибок использован метод перекрестной энтропии, функции активации внутреннего слоя – Tanh, функции активации выходного слоя – Softmax. Общее количество связей составило 24, а объем выборки равен 62, условие успешного обучения выполнено.

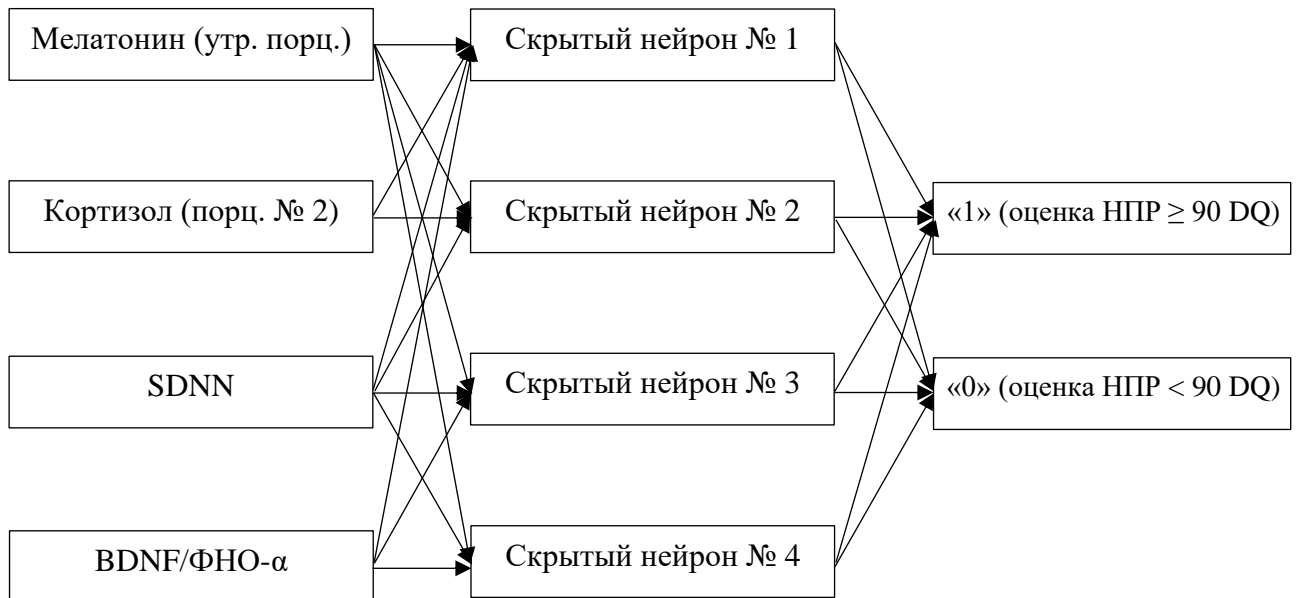


Рисунок 7.6 – Архитектура нейронной сети (многослойный персептрон 4–4–2)

Для обучения и тестирования сети выборка была разбита на тренировочное, тестовое и проверяющее подмножество в соотношении 70 %: 15 %: 15 %. Эффективность предсказаний в тренировочном подмноестве составила 88,64 %, в тестовом – 77,78 %, в проверяющем – 88,89 %.

Полученная нами нейронная сеть 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, что также свидетельствует о высоких операционных характеристиках полученной модели (Рисунок 7.7).



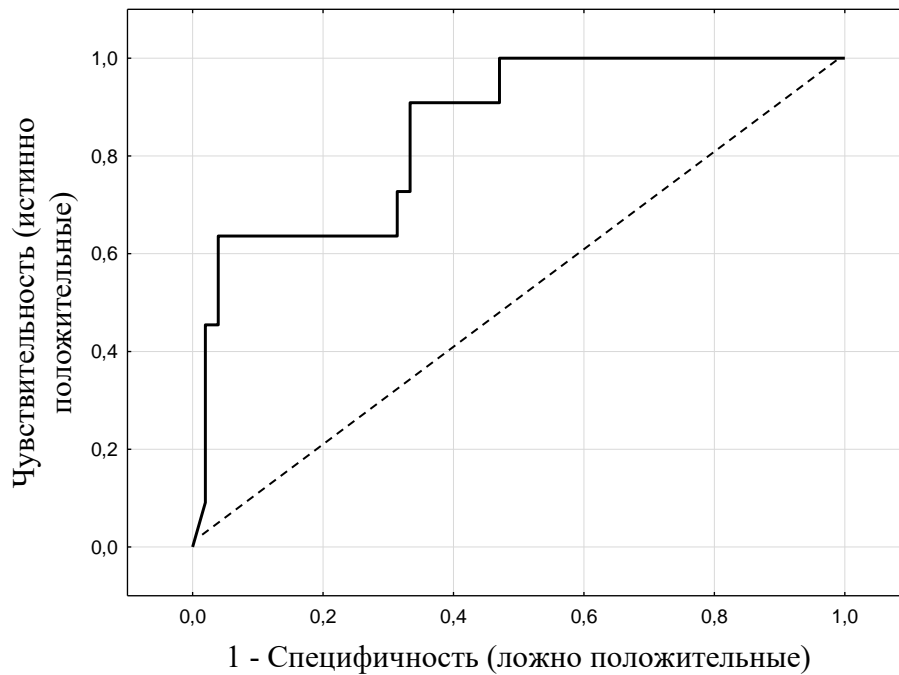


Рисунок 7.7 – ROC-кривая диагностических характеристик нейронной сети (прогноз достижения НПП 90 DQ и более по результатам Денверского теста)

Применение данной нейросетевой модели можно продемонстрировать на следующих клинических примерах.

Пример № 3. Ребенок Д. на момент начала проведения КДАРМ имел уровни мелатонина в утренней порции слюны 2,8 пг/мл, стимулированного кортизола – 38,4 нг/мл, величину SDNN при проведении КИГ в положении лежа – 89,9 мс, соотношение BDNF/ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови составило 225,56 у. е. Результат работы нейронной сети составил «1», то есть прогноз достижения среднего показателя DQ по шкалам Денверского теста положительный, что и было подтверждено на практике – средний показатель коэффициента развития у данного пациента составил 93,06 DQ.

Пример № 4. Воспитанница Т., уровни мелатонина в утренней порции слюны у которой составили 9,6 пг/мл, стимулированного кортизола – 38,4 нг/мл, SDNN – 221,72 мс, соотношение BDNF/ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови составило 5,21 у. е. достигла по результатам проведения КДАРМ результата 88,75 DQ. Результат работы нейронной сети подтвердил отрицательный прогноз.

Кроме достижения уровня развития 90 баллов в качестве критерия эффективности нами было принято изменение уровня DQ на 10 % и более по отношению к исходному показателю.

Прогностическая модель строилась по тому же принципу и имела архитектуру многослойного персептрона 4–10–2. Использовался тот же алгоритм обучения BFGS, в качестве функции поиска ошибок использован метод энтропии, функции активации внутреннего слоя – логистическая, функции активации выходного слоя – Softmax. Эффективность предсказаний в тренировочном подмножестве составила 97,73 %, в тестовом – 66,67 %, в проверяющем – 77,78 %.

Полученная нами нейронная сеть имеет высокие показатели диагностических характеристик: диагностическая чувствительность составила 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, что также свидетельствует о высоких операционных характеристиках полученной модели (Рисунок 7.8).

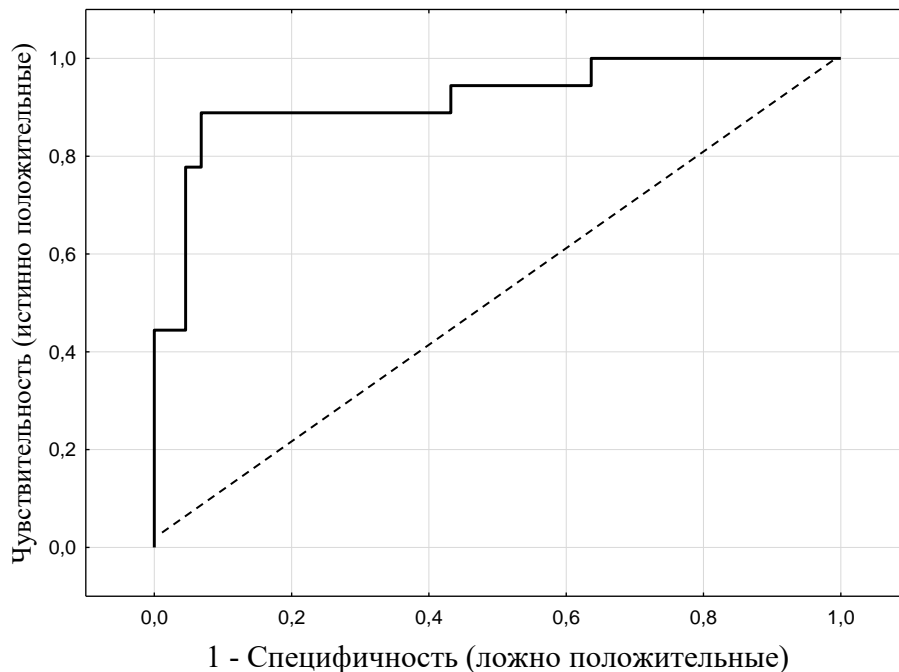


Рисунок 7.8 – ROC-кривая диагностических характеристик нейронной сети (прогноз прироста DQ 10 % и более)

Применение данной модели можно продемонстрировать на следующих клинических примерах.

Пример № 5. Ребенок К. на момент начала проведения КДАРМ имел уровни мелатонина в утренней порции слюны 17,6 пг/мл, стимулированного кортизола – 10,6 нг/мл, величину SDNN при проведении КИГ в положении лежа – 205,3 мс, соотношение BDNF/ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови составило 4,17 у. е. Результат работы нейронной сети составил «0», то есть прогноз значимого увеличения уровня DQ по шкалам Денверского теста отрицательный, что и было подтверждено на практике уровень DQ у этого ребенка увеличился на 9,94 %.

Пример № 6. Ребенок М. имел следующие показатели: уровни мелатонина в утренней порции слюны – 2,0 пг/мл, стимулированного кортизола – 75,2 нг/мл, SDNN – 67,8 мс, соотношение BDNF/ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови – 36,65 у. е. За 6 месяцев применения изучаемого комплекса уровень DQ по шкалам Денверского теста у этого ребенка вырос на 12,79 % (с 87,18 до 98,33 балла). Результат работы нейронной сети составил «1», подтвердив положительный прогноз.

Как видно из примеров 3–6, высокие показатели утреннего мелатонина и SDNN (то есть признаки асинхронизации и избыточной активности парасимпатического отдела ВНС) ассоциированы с риском отрицательного эффекта, а стимулированного кортизола (критерий нормального ответа на стрессор) и соотношения BDNF/ФНО- $\alpha$  (т. е. сохранности системы нейротрофической поддержки), напротив, улучшают прогноз.

На основании полученных нами моделей логистической регрессии и нейронных сетей была создана компьютерная программа, позволяющая оценить вероятность эффективности внедряемого комплекса.

Таким образом, полученные нами модели бинарной логистической регрессии и классификационные нейронные сети, являются клинически адекватными и работоспособными, и могут быть применены для индивидуального прогноза эффективности разработанного нами комплекса дифференцированных абилитационно-реабилитационных мероприятий.

## 7.6. Влияние дифференцированных абилитационно-реабилитационных мероприятий на качество жизни институализированных дошкольников

Учитывая комплексность воздействия предлагаемого метода, в качестве критерия эффективности было принято изменение показателя качества жизни. Критерий Kruskal-Wallis при сравнении трех независимых групп до проведения вмешательства продемонстрировал следующие результаты: «Уровень физической активности (PedsQL)» –  $p = 0,16$ , «Эмоциональное состояние (PedsQL)» –  $p = 0,045$ , «Общение (PedsQL)» –  $p = 0,21$ , «Телесное самочувствие (KiddyKINDL)» –  $p = 0,011$ , «Душевное самочувствие (KiddyKINDL)» –  $p = 0,06$ , «Самооценка (KiddyKINDL)» –  $p = 0,0001$ , «Друзья (KiddyKINDL)» –  $p = 0,0122$ . Парные сравнения при этом не выявили отличий по всем показателям между детьми основной группы и группы сравнения до вмешательства. Однако, выявлены значимые отличия между группой контроля и обеими группами детей из домов ребенка практически по всем шкалам опросника KiddyKINDL: более высокие – по уровню телесного самочувствия и более низкие – по шкалам «Душевное самочувствие», «Самооценка» и «Друзья», причем, отличия по последним двум шкалам значимы даже с введением поправки на множественные сравнения. Результаты представлены в Таблице 7.21.

Таблица 7.21 – Исходные показатели качества жизни по шкалам опросников PedsQL и KiddyKINDL у детей изучаемых групп

Показатель (шкала)	Группы		
	Основная (n = 62)	Сравнения (n = 52)	Контроль (n = 44)
Уровень физической активности (PedsQL)	97,85 ± 2,52[Me = 100; 96,88–100] $p_{o-c} = 0,61$ ; $p_{o-k} = 0,09$	97,53 ± 2,62[Me = 96,88; 93,8–100] $p_{c-k} = 0,19$	91,42 ± 11,81[Me = 96,88; 84,38–100]
Эмоциональное состояние (PedsQL)	80,98 ± 18,66[Me = 85; 60–95] $p_{o-c} = 0,91$ ; $p_{o-k} = 0,04$	81,42 ± 18,82[Me = 85; 70–95] $p_{c-k} = 0,02$	75,70 ± 14,21[Me = 75; 65–90]

Показатель (шкала)	Группы		
	Основная (n = 62)	Сравнения (n = 52)	Контроль (n = 44)
Общение (PedsQL)	90 ± 9,79[Me = 95; 80–100] p <sub>о-с</sub> = 0,88; p <sub>о-к</sub> = 0,11	89,62 ± 10,42[Me = 95; 80–100] p <sub>с-к</sub> = 0,16	86,28 ± 11,81[Me = 90; 80–95]
Телесное самочувствие (KiddyKINDL)	94,59 ± 7,54[Me = 95; 95–100] p <sub>о-с</sub> = 0,34; p <sub>о-к</sub> = 0,004	92,64 ± 9,59[Me = 95; 85–100] p <sub>с-к</sub> = 0,06	88,41 ± 11,75[Me = 90; 82,5–100]
Душевное самочувствие (KiddyKINDL)	84,59 ± 14,12[Me = 85; 75–100] p <sub>о-с</sub> = 0,48; p <sub>о-к</sub> = 0,02	86,23 ± 13,93[Me = 90; 80–100] p <sub>с-к</sub> = 0,14	92,27 ± 7,19[Me = 95; 90–100]
Самооценка (KiddyKINDL)	77,38 ± 21,17[Me = 80; 65–95] p <sub>о-с</sub> = 0,12; p <sub>о-к</sub> = 0,01	72,36 ± 20,93[Me = 75; 65–85] p <sub>с-к</sub> < 0,001	88,18 ± 9,89[Me = 90; 80–95]
Друзья (KiddyKINDL)	83,85 ± 10,54[Me = 85; 75–90] p <sub>о-с</sub> = 0,57; p <sub>о-к</sub> = 0,04	84,25 ± 11,66[Me = 85; 80–90] p <sub>с-к</sub> = 0,03	89,32 ± 9,56[Me = 90; 85–95]

Примечание: индексы обозначают группы, между которыми определялись статистические отличия (о – основная, с – сравнения, к – контроль).

Следует отметить более высокие показатели по шкалам «Эмоциональное состояние» (PedsQL) и «Телесное самочувствие» (KiddyKINDL). Кажущиеся на первый взгляд нелогичными, данные изменения могут быть обусловлены двумя причинами: 1) большей доступностью педиатрической помощи и меньшей инфекционной нагрузкой у детей дошкольного возраста, проживающих в условиях дома ребенка достаточно продолжительное время и прошедших свой пик респираторных заболеваний, в то время как их сверстники из семей только проходят адаптацию к детскому коллективу и 2) более внимательным отношением к самочувствию детей со стороны их биологических родителей по сравнению с персоналом, работающим в группе с 8–10 детьми.

Нами было проведено повторное анкетирование через 6 месяцев проведения КДАРМ. В случае выбытия ребенка из дома ребенка, анкетирование проводилось в день выбытия. Через 6 месяцев отмечалось улучшение качества жизни по большинству оцениваемых показателей. Результаты представлены в Таблице 7.22.

Таблица 7.22. Динамика показателей качества жизни детей по шкалам опросников PedsQL и KiddyKINDL

Показатель (шкала)	Группы					
	Основная (n = 62)		Сравнения (n = 52)		Контроль (n = 44)	
	До	После	До	После	До	После
Уровень физической активности (PedsQL)	97,85 ± 2,52 [Me = 100; 96,88–100] p <sub>д-п</sub> = 0,12	98,77 ± 2,08 [Me = 100; 96,88–100] p <sub>о-с</sub> = 0,004 p <sub>о-к</sub> = 0,0002	97,53 ± 2,62 [Me = 96,88; 93,8–100] p <sub>д-п</sub> = 0,81	97,30 ± 2,52 [Me = 96,88; 93,80–100] p <sub>с-к</sub> = 0,16	91,42 ± 11,81 [Me = 96,88; 84,38–100] p <sub>д-п</sub> = 0,42	94,25 ± 7,10 [Me = 96,88; 90,63–100]
Эмоциональное состояние (PedsQL)	80,98 ± 18,66 [Me = 85; 60–95] p <sub>д-п</sub> = 0,0002	92,05 ± 11,12 [Me = 95; 85–100] p <sub>о-с</sub> = 0,0002 p <sub>о-к</sub> < 0,0001	81,42 ± 18,82 [Me = 85; 70–95] p <sub>д-п</sub> = 0,65	81,13 ± 16,97 [Me = 85; 70–95] p <sub>с-к</sub> = 0,48	75,70 ± 14,21 [Me = 75; 65–90] p <sub>д-п</sub> = 0,04	80,45 ± 13,02 [Me = 75; 70–90]
Общение (PedsQL)	90,00 ± 9,79 [Me = 95; 80–100] p <sub>д-п</sub> < 0,0001	96,48 ± 5,94 [Me = 100; 95–100] p <sub>о-с</sub> < 0,0001 p <sub>о-к</sub> < 0,0001	89,62 ± 10,42 [Me = 95; 80–100] p <sub>д-п</sub> = 0,69	88,77 ± 9,04 [Me = 90; 80–95] p <sub>с-к</sub> = 0,26	86,28 ± 11,81 [Me = 90; 80–95] p <sub>д-п</sub> = 0,77	86,82 ± 8,36 [Me = 90; 80–92,5]
Телесное самочувствие (KiddyKINDL)	94,59 ± 7,54 [Me = 95; 95–100] p <sub>д-п</sub> < 0,0001	103,03 ± 38,81 [Me = 100; 95–100] p <sub>о-с</sub> = 0,0007 p <sub>о-к</sub> < 0,0001	92,64 ± 9,59 [Me = 95; 85–100] p <sub>д-п</sub> = 0,72	93,02 ± 8,40 [Me = 95; 85–100] p <sub>с-к</sub> = 0,001	88,41 ± 11,75 [Me = 90; 82,5–100] p <sub>д-п</sub> = 0,82	88,07 ± 7,64 [Me = 90; 80–90]

Показатель (шкала)	Группы					
	Основная (n = 62)		Сравнения (n = 52)		Контроль (n = 44)	
	До	После	До	После	До	После
Душевное самочувствие (KiddyKINDL)	84,59 ± 14,12 [Me = 85; 75– 100] p <sub>д-п</sub> < 0,0001	95,49 ± 5,53 [Me = 95; 95–100] p <sub>о-с</sub> = 0,0001 p <sub>о-к</sub> < 0,0001	86,23 ± 13,93 [Me = 90; 80– 100] p <sub>д-п</sub> = 0,52	86,42 ± 12,95 [Me = 90; 80–100] p <sub>с-к</sub> = 0,19	92,27 ± 7,19 [Me = 95; 90–100] p <sub>д-п</sub> = 0,84	91,36 ± 5,10 [Me = 90; 90–95]
Самооценка (KiddyKINDL)	77,38 ± 21,17 [Me = 80; 65– 95] p <sub>д-п</sub> < 0,0001	93,36 ± 8,10 [Me = 95; 95–100] p <sub>о-с</sub> < 0,0001 p <sub>о-к</sub> = 0,0002	72,36 ± 20,93 [Me = 75; 65–85] p <sub>д-п</sub> = 0,29	77,92 ± 10,85 [Me = 80; 65–85] p <sub>с-к</sub> < 0,0001	88,18 ± 9,89 [Me = 90; 80–95] p <sub>д-п</sub> = 0,81	88,98 ± 7,74 [Me = 90; 82,5– 95]
Друзья (KiddyKINDL)	83,85 ± 10,54 [Me = 85; 75– 90] p <sub>д-п</sub> < 0,0001	92,46 ± 6,93 [Me = 90; 90–100] p <sub>о-с</sub> < 0,0001 p <sub>о-к</sub> = 0,16	84,25 ± 11,66 [Me = 85; 80–90] p <sub>д-п</sub> = 0,83	83,77 ± 11,05 [Me = 85; 80–90] p <sub>с-к</sub> = 0,001	89,32 ± 9,56 [Me = 90; 85–95] p <sub>д-п</sub> = 0,21	90,68 ± 6,25 [Me = 90; 85–95]

Примечание: p<sub>д-п</sub> – уровень значимости различий в группе до и после проведенного вмешательства, остальные индексы обозначают группы, между которыми определялись статистические отличия (о – основная, с – сравнения, к – контроль).

Критерий Kruskal-Wallis при сравнении трех независимых групп после проведения вмешательства продемонстрировал следующие результаты: «Уровень физической активности (PedsQL)» –  $p = 0,002$  «Эмоциональное состояние (PedsQL)» –  $p < 0,0001$ , «Общение (PedsQL)» –  $p < 0,0001$ , «Телесное самочувствие (KiddyKINDL)» –  $p < 0,0001$ , «Душевное самочувствие (KiddyKINDL)» –  $p = 0,0007$ , «Самооценка (KiddyKINDL)» –  $p < 0,0001$ , «Друзья (KiddyKINDL)» –  $p = 0,0083$ . Следовательно, значимые отличия между сравниваемыми группами определялись по всем выявленным показателям.

Попарное сравнение выявило следующие изменения: уровень физической активности по шкале PedsQL значимо не отличался во всех трех группах до и после исследования. Однако, через 6 месяцев отличия между основной группой и группами сравнения и контроля стали статистически значимыми ( $p = 0,004$  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. При этом, отличия в группе сравнения как по отношению к исходному показателю, так и к контрольной группе, не отмечалось. Выявлено статистически значимое улучшение эмоционального показателя у детей из семей в динамике ( $p = 0,04$ ).

Показатели «Общение» (PedsQL), «Телесное самочувствие» (KiddyKINDL) и «Душевное самочувствие» (KiddyKINDL) имели схожую динамику: выявлены достоверный рост количества баллов по вышеуказанным шкалам у детей основной группы как в динамике, так и по отношению к показателям групп сравнения и контроля через 6 месяцев (все на уровне  $p < 0,001$ ). При этом достоверных отличий между группами сравнения и контроля в катamnезе и в динамике внутри этих групп не выявлено.

По шкале «Самооценка» (KiddyKINDL) также отмечался выраженный рост показателя в основной группе, который не только значимо вырос по сравнению с исходным уровнем (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 показателем группы сравнения  $72,36 \pm 20,93$  [Me = 75; 65–85] балла,  $p < 0,0001$ ), но и превысил показатель группы детей из семей ( $88,98 \pm 7,74$  [Me = 90; 82,5–95] балла,  $p < 0,0001$ ). Оценка по шкале «Друзья»



(KiddyKINDL) также значимо возросла в процессе применения изучаемого комплекса (с  $83,85 \pm 10,54$  [Me = 85; 75–90] балла до  $92,46 \pm 6,93$  [Me = 90; 90–100] балла,  $p < 0,0001$ ), несколько превысив показатель группы контроля (отличия между группами не значимы,  $p = 0,16$ ). В то же время, группа сравнения сохраняла свое отставание от группы контроля на уровне значимости  $p = 0,001$  и менее. Вышеуказанные изменения согласуются с динамикой результатов ССТ теста (см. раздел 7.4).

Следует также отметить, что для оценки качества жизни институализированных детей бóльшую чувствительность в выявлении проблем продемонстрировал опросник KiddyKINDL. Однако, необходима разработка специфического опросника, учитывающего особенности детей, лишенных материнской опеки.

Исходя из полученных результатов, изменения показателей качества жизни, оцененных по опросникам PedsQL и KiddyKINDL, подтвердили эффективность предлагаемого комплекса мероприятий.

Таким образом, применение комплекса дифференцированных абилитационно-реабилитационных мероприятий, включавшего оптимизацию режима дня, закаливающие процедуры, музыкотерапию, лекотерапию и сказкотерапию, сеансы индивидуальной игры и игры в малых группах по 2–3 человека в отдельной игровой комнате, фототерапию яркими лампами солнечного спектра, обогащенную сенсорную среду, повышение физической активности, диету, дифференцированную (в зависимости от результатов обследования, психологических показателей и клинической картины) медикаментозную поддержку (L-карнитин, глицин, гопантеновая кислота, комплекс магния и пиридоксина), позволило восстановить нарушенный депривационными воздействиями баланс вегетативной и эндокринной регуляции, сформировав условия для улучшения психоэмоционального состояния, и создав условия для догоняющих темпов физического и нервно-психического развития, что, в свою очередь позитивно отразилось на оценке качества жизни институализированных детей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Важнейшей стратегической задачей государства является создание таких условий для любого гражданина, в которых его потенциал проявляется в наибольшей степени. В отношении детей эта задача дополняется еще и такими аспектами, как формирование и развитие ребенка как личности, сохранение и преумножение его здоровья и личностного потенциала.

Согласно преамбуле Конвенции о правах ребенка (принята резолюцией 44/25 Генеральной Ассамблеи ООН от 20 ноября 1989 года [562]), ребенку для полного и гармоничного развития его личности необходимо расти в семейном окружении, в атмосфере счастья, любви и понимания. Однако, по разным данным, от 2,7 [89] до 5,4 [88] миллионов детей в мире находятся в учреждениях интернатного типа. При этом все специалисты, которые работают с институализированными детьми, отмечают их низкий уровень здоровья, проявляющийся нарушениями физического, нервно-психического, эмоционального развития, обилием хронических заболеваний, поведенческими особенностями [25; 76; 103; 154; 169; 563; 564].

Несмотря на то, что практически все страны в настоящий момент избрали путь деинституционализации детей, лишенных родительской опеки [86; 114; 320], часть детей вынуждена будет провести значительный отрезок своего детства в интернатных учреждениях [36]. В то же время влияние среды этих учреждений, характеризующееся комплексом депривационных воздействий, оказывает стрессорирующее влияние, что подтверждается изменениями уровней кортизола и АКТГ у воспитанников домов ребенка [143; 207; 287; 290; 565]. В отличие от острого стресса, имеющего преимущественно адаптивный эффект, психоэмоциональные стрессоры, действующие длительно, истощают регуляторные системы, приводя к срыву адаптации и развитию психосоматических заболеваний.

По отношению к институализированным детям таким состоянием, которое имеет психоэмоциональный генез и отражает его влияние на развитие детей, является госпитальный синдром, то есть отставание от нормальных темпов развития неорганической природы, связанное с воздействием депривационных условий окружающей среды домов ребенка.

Следовательно, изучение патогенеза госпитального синдрома и разработка мер, позволяющих предупредить развитие данного синдрома и восстановить нормальные темпы развития, предупредив тем самым формирование стойких изменений, является важной проблемой здравоохранения на современном этапе и имеет государственное значение, особенно учитывая тот факт, что речь идет о сохранении личностного и социального потенциала достаточно большой группы детей.

Однако, исследования, изучающие патогенез госпитального синдрома, в большинстве своем сосредоточены на изменениях в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе [208; 211; 311; 566], в то же время не выделены конкретные механизмы, посредством которых происходит задержка физического и нервно-психического развития. В литературе существуют данные о влиянии повышенных доз кортизола на ростовую пластинку [510; 567; 568], а также механизмы нейронального роста и нейропластичности [309; 569–572]. Так, высказываются предположения о двойственной природе задержки роста у институализированных детей: недостаточное питание и угнетение оси СТГ–ИФР. В то же время повышенные уровни кортизола тормозят выделение соматотропного гормона гипофизом, его стимулирующее влияние на синтез ИФР [509] и уменьшают тканевую чувствительность к ИФР [510], что дает основания предполагать угнетение системы соматомединов, а полученные данные о взаимосвязи глюкокортикоидов и системы нейротрофической поддержки [573–577] являются предпосылкой для поиска причины задержки НРР в этом направлении.

Впрочем, любые исследования патогенеза имеют своей целью создание эффективных лечебных и профилактических мероприятий. В отношении институализированных детей за последние 80 лет более, чем в 60 странах было

проведено более 300 количественных исследований, изучающих развитие этой группы детей [13; 367; 368], мета-анализ результатов 14 из них (с общей выборкой 826 детей) выявил высокий эффект вмешательств в области когнитивного развития ( $d = 0,84$ ) [369]. Все исследования, проводимые в группах воспитанников домов ребенка, можно разделить на две основные группы: 1) проводимые психологами и педагогами и 2) проводимые педиатрами.

И если первые в основном направлены на изменение количества и качества контактов, формирование привязанности к взрослому, проведение развивающих сеансов, то педиатрические вмешательства включали мероприятия по предупреждению тех или иных заболеваний и отклонений развития на основании выявленных изменений состояния здоровья (вегетативной дисфункции, вторичной транзиторной иммунной недостаточности, микроэлементозов, гиповитаминозов, нарушений питания др.).

За последние 20–30 лет накоплены знания об особенностях нейрональной активности, гормонального статуса, вегетативной регуляции, эмоционального фона детей, живущих в отрыве от родителей, однако, разрозненность этих данных крайне редко приводила к созданию комплексных абилитационно-реабилитационных мероприятий, завершаясь, как правило, работой психологической службы. В то же время работа по предупреждению развития госпитального синдрома, учитывая, что срок развития необратимых его последствий колеблется в достаточно узком диапазоне 6–18 месяцев, должна, в идеале, начинаться с момента поступления ребенка под наблюдение социальных служб и, однозначно, не позднее поступления ребенка в интернатное учреждение.

В связи с вышесказанным, целью исследования было: повышение эффективности абилитационно-реабилитационных мероприятий и качества жизни у институализированных детей дошкольного возраста на основании изучения основных патогенетических механизмов госпитального синдрома.

Для достижения цели она была разделена на ряд задач:

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- $\alpha$ , 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 катамнезе.

9. Оценить влияние комплекса дифференцированных абилитационно-реабилитационных мероприятий на качество жизни детей в условиях дома ребенка.

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» на клинических базах кафедр пропедевтики педиатрии и педиатрии № 3: в Республиканском специализированном доме ребенка г. Донецка и Республиканском специализированном доме ребенка г. Макеевки.

В соответствии с поставленной целью и задачами диссертации был разработан дизайн исследования, включавший три последовательных этапа.

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 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)» [400]. Основной целью первого этапа было: выделить факторы риска, влияющие на развитие воспитанников домов ребенка, нарушающие их физическое и нервно-психическое развитие и отягощающие проявления госпитального синдрома.

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 момент исследования вариабельности сердечного ритма и гормонального статуса и за две недели до него, лечение пациента любыми препаратами, а также 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» [401], тест тревожности «Выбери нужное лицо» [457], методику «Паровозик» [460]), русскоязычную версию опросника Children's Sleep Habits Questionnaire (составлена и валидизирована И. А. Кельмансоном [405]), тест «Сильные стороны и трудности» Р. Гудмана, 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 [408], валидизированный русский перевод родительской формы KiddyKINDL для родителей детей от 3 до 6 лет [409]).

Антропометрию проводили по стандартам ВОЗ. Оценивали рост, массу тела, окружность головы, окружность грудной клетки. Результаты вносили в индивидуальные карточки компьютерной программы, созданной ВОЗ («WHO ANTRO, версия 3.2.2» [414]), которая позволяет автоматически получить отклонение от среднего возрастного показателя в виде z-значений и оценку в перцентилях [415].

Оценка нервно-психического развития проводилась по двум методикам: Денверскому скрининговому тесту оценки развития ребенка и «Формализованной карте исследования психоневрологических функций у детей первых 7 лет жизни» [418].

Исследование вариабельности сердечного ритма 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 апреля 2000 г.) [420].

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 венопункции; а также вечером, перед отходом ко сну), мелатонина слюны (утром

натошак и перед сном), в крови определяли уровни трийодтиронина общего, тироксина общего, ТТГ, АКТГ, СТГ, пролактина, дегидроэпиандростерон-сульфата, серотонина, адреналина, норадреналина, дофамина, инсулина, ИФР-1, нейротрофического фактора головного мозга, нейронспецифической енолазы и ФНО- $\alpha$ , а также глюкозы, креатинина, общего белка, альбумина, кальция, магния, С-реактивного белка. Основной целью второго этапа являлось выделение механизмов формирования проявлений госпитального синдрома и определение патогенетических звеньев, воздействие на которые возможно, безопасно и потенциально эффективно.

На третьем этапе, таким образом, 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, получавшие комплекс абилитационно-реабилитационных мероприятий) и сравнения (52 воспитанника, не получавшие 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. Всего на втором и третьем этапах исследования обследовано 158 детей в возрасте от 3 до 6 лет, из них 114 составили воспитанники домов ребенка, 44 – их сверстники из семей. Третий этап был построен по принципу продольного контролируемого рандомизированного исследования.



Анализ данных анамнеза выявил, что в 77 из 314 (24,52 %; 95 % ДИ: 19,76–29,28) случаев мать не состояла на учете в женской консультации, что значительно превышало показатель в популяции (18,1 % [431]). Факторы риска выявлены в анамнезе во всех 353 случаях, причем у 135 (38,24 %; 95 % ДИ: 33,17–43,31) из них отмечались неблагоприятные факторы по всем трем анамнестическим этапам. Множественность факторов риска, воздействующих на детей на этапе, предшествующем поступлению в дом ребенка, подтверждается также наличием не менее трёх неблагоприятных факторов по данным антенатального анамнеза у 143 из 314 (45,54 %; 95 % ДИ: 40,03–51,05) детей, по данным интранатального анамнеза – в 22 из 314 (7,01 %; 95 % ДИ: 4,18–9,83) случаев, по данным постнатального анамнеза – в 162 из 314 (51,59 %; 95 % ДИ: 46,06–57,12) случаев. При этом почти у всех (289 из 314 (92,04 %; 95 % ДИ: 89,04–95,03) случаев) воспитанников домов ребенка отмечены неблагоприятные антенатальные воздействия: вредные привычки (у 148 из 314 (47,13 %; 95 % ДИ: 41,61–52,66) будущих матерей: в 116 из 314 (36,94 %; 95 % ДИ: 31,60–42,28) случаев – злоупотребление алкоголем ( $p < 0,05$  [431]), в 11 (3,50 %; 95 % ДИ: 1,47–5,54) – наркотическими веществами, в 47 (14,97 %; 95 % ДИ: 11,02–18,91) – курение); инфекционная патология (116 из 314 (36,94 %; 95 % ДИ: 31,60–42,28) беременностей протекали на фоне урогенитальной или генерализованной инфекции, внутриутробное инфицирование осложнило 43 (13,69 %; 95 % ДИ: 9,89–17,50) из 314 беременностей); предшествующие аборт (у 73 из 322 (22,67 %; 95 % ДИ: 18,10–27,24) женщин).

В группе интранатальных факторов риска отмечена высокая частота родов на дому: 22 из 314 (7,01 %; 95 % ДИ: 4,18–9,83) родов (в общей популяции – 0,5 % [434]), преждевременных родов (66 из 322 (20,50 %; 95 % ДИ: 16,09–24,91), что значительно чаще, чем в популяции (10,6 % [431])).

Частота ЗВУР (40 из 314 (12,74 %; 95 % ДИ: 9,05–16,43) новорожденных) также значительно превышала показатель в популяции (6,74 % [435]). Доли детей с низкой массой тела при рождении (93 из 338 (27,51 %; 95 % ДИ: 22,75–32,28) новорожденных, в популяции – 6–12 % [436]) и оценкой по шкале Апгар 7 баллов и

ниже (172 из 291 (59,11 %; 95 % ДИ: 53,46–64,76) новорожденных на первой минуте и 59 из 290 (20,34 %; 95 % ДИ: 15,71–24,98) – 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 %; 95 % ДИ: 44,79–55,85) детей (в общей популяции – около 2–8 % [438]).

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 [439; 440] ( $N = 89$ ) выявил, что за более чем десятилетний 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 возросло количество абортов, предшествовавших данной беременности (на 59,1 %), что является отражением увеличения «нежеланности» детей, 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 выявления на 23,7 % угрозы прерывания беременности и на 47,3 % – анемии беременных.

Значимо снизился (на 30,78 %) удельный вес беременностей, протекающих на фоне инфекционной патологии в целом, однако увеличилась частота инфекций мочевыводящих путей и гинекологических заболеваний – на 20,03 %. В 5 раз (с 22,47 % до 4,46 %) 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 %,  $\varphi^* = 6,726$ ,  $p < 0,001$ ), 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).

Положительным является факт увеличения 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 %,  $p < 0,01$ ).

При этом данные интранатального анамнеза несколько ухудшились: в 7,7 раза увеличилась частота асфиксии средней тяжести и в 3,06 раза – тяжелой, что определяет низкий адаптационный потенциал воспитанников домов ребенка. На 20,8 % выросла частота пороков развития (с 24,72 % до 31,21 %,  $p > 0,05$ ).

Кроме оценки факторов риска, первый этап нашего исследования включал также анализ распространенности заболеваний.

Острая заболеваемость в данном случае не учитывалась, так как за время пребывания в доме ребенка она прогрессивно уменьшается (к 3 годам число часто болеющих детей среди воспитанников домов ребенка уменьшилось в 8 раз [127]), нас же интересовали прежде всего состояния, имеющие стойкий эффект и оказывающие длительное влияние на уровень здоровья детей. Более того, инфекционный индекс, оцененный у 179 детей со временем институционализации более полугода, составил  $6,40 \pm 3,06$  [Me = 5,79; 4,33–8,02] случая в год и имел обратную зависимость с продолжительностью пребывания в условиях дома ребенка ( $\rho = -0,29$ ,  $p = 0,0001$ ).

Анализ хронической заболеваемости свидетельствует, что на 353 воспитанника дома ребенка за все время наблюдения пришлось 1623 диагноза, следовательно, распространенность хронической патологии в доме ребенка составляет 4597,7 случаев на 1000 детей, что соответствует данным литературы [53; 160]. Сравнение с показателями в общей популяции детей Донецкой Народной Республики от 0 до 6 лет выявило ряд особенностей распространенности хронических заболеваний у воспитанников дома ребенка.

Первое место по распространенности заняли болезнями нервной системы: 360 случаев на 353 детей (10198,30 на 10000, что в 19,08 раза превышает

распространенность среди детского населения в целом – 534,53), второе место – болезни эндокринной системы и расстройств питания (7677,05 заболеваний на 10000, в 38,17 раза превысив таковую среди детского населения до 6 лет в целом), третье – врожденные аномалии развития (6572,24 на 10000, выше в 13,99 раз), четвертое – перенесенная внутриутробная гипоксия (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 детского населения 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 анемий.

Также в 5,14 раза превышала общепопуляционный показатель распространенность среди воспитанников домов ребенка болезней глаза (109 случаев, 3087,82 на 10000), в 3,37 раза – хронических заболеваний миндалин (651,56 на 10000), в 2,79 раза – бронхиальной астмы (113,31 на 10000), в 3,2 раза – заболеваний кожи и подкожной клетчатки (3031,16 на 10000 детей). При этом распространенность атопического дерматита (2322,95 на 10000) превышала таковую среди детского населения в целом в 6,55 раза.

Как было сказано выше, распространенность врожденных аномалий развития составила 6572,24 на 10000 у детей из дома ребенка (выше в 13,99 раз). При этом наиболее часто встречающимися группами данного класса заболеваний были: аномалии системы кровообращения (2492,92 на 10000, в 10,58 раза выше), а также врожденные аномалии развития нервной системы (339,94 на 10000, выше в 19,01 раза).

Такая 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.

Таким образом, первый этап нашего исследования выявил множественные факторы риска в анамнезе институализированных детей, а также высокую

распространенность хронических заболеваний в этой группе детского населения, преимущественно – сочетанную (в среднем  $4,6 \pm 2,93$  нозологические единицы).

Осуществленная в начале второго этапа оценка исходного уровня физического развития показала, что дети, лишенные родительской опеки, отстают от их сверстников из семей по всем показателям (рост, масса тела, окружность головы). Дефицит роста имели 72 из 114 воспитанников домов ребенка (63,16 %), причем у 10 до из них (8,77 %) дефицит превышал  $-3 z$ , что свидетельствовало о выраженной задержке роста. Если среди детей из семей, 59,09 % ( $n = 26$ ) имели рост в пределах  $\pm 1 z$ , то среди воспитанников домов ребенка – только 32,46 % ( $n = 37$ ,  $p < 0,001$ ). 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 не отмечено ( $p < 0,03$ ).

Снижение соотношения массы тела к возрасту также выявлено у большинства воспитанников домов ребенка (68 из 114, 59,65 %), а у 6 (5,26 %) из них показатели были ниже  $-3 z$ , что свидетельствовало о выраженном дефиците массы тела. Если среди детей из семей значимо чаще, чем среди воспитанников домов ребенка встречались дети со средними показателями 65,91 % ( $n = 29$ ), то среди детей из домов ребенка таких было только 38,6 % ( $n = 44$ ,  $p < 0,001$ ). В свою очередь, 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). В то же время в группе детей из семей значимо чаще встречались показатели массы тела от  $+1$  до  $+2 z$  (27,27 % ( $n = 12$ ) против 1,75 % ( $n = 2$ ),  $p < 0,001$ ).

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 свидетельствует о равномерном уменьшении роста и массы тела, то есть об отсутствии выраженного дефицита последнего, позволяя исключить его алиментарный генез.

Распределение показателя окружности головы, косвенно свидетельствующего об объеме головного мозга [442], значительно отличалось между группами ( $p = 0,02$ ). Несмотря на то, что наибольший удельный вес в обеих группах имели средние показатели: 62,28 % ( $n = 71$ ) воспитанников домов ребенка и 70,45 % ( $n = 31$ ) детей из семьи ( $p > 0,05$ ), отличия были прежде всего обусловлены смещением в коридорах, соседствовавших с центральным: удельный вес детей из семей, имевших окружность головы между  $+1$  и  $+2 z$  (29,55 %,  $n = 13$ ), был значительно выше, чем у воспитанников домов ребенка (14,91 %,  $n = 17$ ,  $p < 0,05$ ), а детей, величина окружности головы которых колебалась в пределах  $-1$ – $-2 z$ , напротив, – ниже (среди воспитанников домов ребенка 14,91 % ( $n = 17$ ), в группе детей из семей таких показателей не отмечено,  $p < 0,05$ ). Разнонаправленное смещение распределений в группах подтверждается также тем, что все дети из семей имели средние или выше средних показатели окружности головы, а в группе институализированных детей показатели почти каждого третьего ребенка (29,82 %) были ниже  $-1 z$ .

Отставание отмечено также в отношении нервно-психического развития. Сравнение НПП, достигнутого детьми обеих групп, оцененного как с помощью Денверского теста, так и Формализованной карты, выявило, что воспитанники домов ребенка имеют значительно 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 ( $87,04 \pm 10,35$  [Me = 89,16; 82,35–94,12] DQ) и «Крупная моторика» Формализованной карты ( $92,3 \pm 2,88$  [Me = 92; 90–95] DQ), что подтверждает данные литературы о наибольшей сохранности крупной моторики у институализированных детей [157], а также по шкалам «Зрительное восприятие» ( $90,95 \pm 5,51$  [Me = 90; 87–94] DQ) и «Слуховое восприятие» ( $93,22 \pm 5,85$  [Me = 94,5; 90–97] DQ) Формализованной карты.

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, а по шкале «Эмоции и коммуникация» отмечался самый низкий максимум из всех шкал (93 DQ), что, учитывая достаточно близкие к медиане ( $85,75$  DQ) показатели минимума (76 DQ) и нижнего квартиля (82 DQ), позволяет говорить о равномерно сниженном эмоциональном фоне у воспитанников домов ребенка. При этом результаты детей из семей ниже 80 баллов DQ единичны, в то время как в группе воспитанников домов ребенка большинство показателей ниже 90, а в случае индивидуально-социального развития – ниже 80 баллов. Отличия между группами по распределению показателей DQ по децильным коридорам были значимы для шкал «Индивидуально-социальное развитие», «Тонкая моторно-адаптивная деятельность», «Грубые моторные навыки» и «Развитие речи» Денверского теста и всех шкал Формализованной карты ( $p < 0,0001$ ).

Для выявления факторов анамнестических риска, влияющих на развитие детей, группа воспитанников домов ребенка ( $N = 114$ ) разделялась на две подгруппы в зависимости от показателя DQ или z-index изучаемого направления развития. Определяли отношения шансов между подгруппами детей, чьи показатели относятся к верхнему квартилю и теми, чей показатель ниже 75-го центиля. Из 180 анамнестических факторов и их градаций, для нервно-психического развития, оцененного с помощью Денверского теста, выявлены такие факторы риска, как диагноз «Перинатальное поражение центральной нервной системы» (ОШ 0,16; 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, в свою очередь, 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). Последний фактор свидетельствует об общем низком состоянии здоровья, мультисистемности поражения, поэтому его отрицательное влияние на НПР вполне закономерно.

Для показателя роста таких факторов отмечено не было. В то же время 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).

Попытка построения модели логистической регрессии с учетом данных факторов риска не дала приемлемого результата (приемлемым считался результат, когда чувствительность и специфичность модели превышали 70 %), что расценено нами как результат выраженного эффекта кофакторов и предопределило необходимость дальнейшего поиска патогенетических связей.

Поскольку воздействие депривационных условий происходит через лимбическую систему, влияя на ГГН ось и другие регуляторные системы (тиреоидную, вегетативную нервную, систему антистрессовых факторов и др.), приводя в итоге к задержке развития институализированных детей, нами была проведена оценка психоэмоционального статуса воспитанников домов ребенка.

Для опросников проведена оценка надежности (определен коэффициент  $\alpha$ -Кронбаха). Для опросника уровней тревожности и агрессивности у детей



(Г. П. Лаврентьева и Т. М. Титаренко)  $\alpha$ -Кронбаха составил 0,76, для опросника «Сильные стороны и трудности» Р. Гудмана – 0,61.

Опросники Г. П. Лаврентьевой и Т. М. Титаренко выявили у воспитанников домов ребенка высокие уровни тревожности ( $3,89 \pm 2,58$  [Me = 4; 2–6] балла против  $2,43 \pm 2,29$  [Me = 2; 1–3,5] балла у детей из семей,  $p = 0,0006$ ).

Средние показатели ситуативной агрессивности у воспитанников домов ребенка также были 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 распределение внутри исследуемых групп значимо отличалось ( $p = 0,018$ ): средний и повышенный уровни агрессивности в группе воспитанников домов ребенка составили 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» Р. Тэмбла и соавт. [457] 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 ( $p < 0,0001$ ). Причем, в группе детей из домов ребенка 38 детей (33,33 %) продемонстрировали средний уровень (в группе детей из семей – 9,09 % ( $n = 4$ ),  $p < 0,01$ ). Повышенная и высокая тревожность в группе детей из семей не отмечена, а в группе воспитанников домов ребенка выявлена соответственно у 23 (20,18 %,  $p < 0,02$ ) и 18 (15,79 %,  $p < 0,04$ ) детей.

Данные, полученные с помощью методики «Паровозик», также отражают 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). При этом показатель 3 балла и менее (позитивное психическое состояние [460]) отмечено только у 32 (28,07 %) детей из домов ребенка, в то время как у детей из семей – в 93,18 % случаев ( $n = 41$ ,  $p < 0,001$ ). При

этом 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.

Учитывая, что опросник сильных сторон и трудностей Р. Гудмана ранее был использован в группах детей, переживших отрыв от родителей [353], нами было проведено анкетирование с помощью этого опросника. Несмотря на отсутствие 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,  $p = 0,28$ ), по остальным параметрам выявлен ряд значимых отличий. 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 семьи ( $2,57 \pm 1,55$  [Me = 2; 2–3] балла,  $p < 0,0001$ ). Также значимо более высокие показатели выявлены 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] балла 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,  $p < 0,0001$ ).

Более того, 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 дома ребенка имели признаки гиперактивности, что подтверждает данные литературы о высокой частоте симптомов СДВГ у институализированных детей [441].

Проведенный корреляционный анализ выявил ряд статистически значимых связей. Так, показатель тревожности, оцененный по методике Г. П. Лаврентьевой и

Т. М. Титаренко [401], значимо положительно коррелировал с ситуативной ( $\rho = 0,54$ ) и устойчивой ( $\rho = 0,50$ ) агрессивностью, которые, в свою очередь, продемонстрировали прямую значимую зависимость между собой ( $\rho = 0,62$ ,  $p < 0,001$ ).

Показатель ситуативной агрессивности имел обратную корреляционную связь с баллом по шкале «Гиперактивность» ССТ теста ( $\rho = -0,21$ ,  $p = 0,02$ ), что, по всей видимости, отражает разные сценарии стресс-обусловленного поведения: гиперактивный и агрессивный.

Подтверждением правильности выбранных методик мы считаем выявленную положительную корреляционную связь между баллами по методике «Выбери нужное лицо» Р. Тэмбла и соавт. [457] и показателями цветового теста ( $\rho = 0,41$ ). Результаты последнего, в свою очередь, значимо положительно коррелировали с показателями шкал «Проблемы с поведением» ( $\rho = 0,21$ ) и «Гиперактивность» ( $\rho = 0,22$ ) ССТ теста.

Не менее интересным представляются и взаимосвязи между шкалами ССТ теста. Показатели по шкале «Проблемы с поведением» положительно коррелировали с количеством баллов по шкалам «Гиперактивность» ( $\rho = 0,45$ ) и «Проблемы со сверстниками» ( $\rho = 0,45$ ), а последние две шкалы, в свою очередь, коррелировали между собой ( $\rho = 0,33$ ). При этом баллы по шкале «Просоциальное поведение» были обратно зависимы с результатами по шкалам «Гиперактивность» ( $\rho = -0,44$ ) и «Проблемы со сверстниками» ( $\rho = -0,23$ ).

Эмоциональные изменения, выявленные в группе институализированных детей, закономерно отразились на функционировании вегетативной нервной системы, активности и балансе её звеньев. При оценке вариабельности сердечного ритма посредством кардиоинтервалографии 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] с и  $0,6 \pm 0,07$  [Me = 0,6; 0,55–0,65] с соответственно,  $p = 0,0008$ ). Меньшая величина моды предполагает более высокую частоту сердечных сокращений, что соответствовало более высокому уровню активности симпатического звена ВНС, о чем свидетельствовали более высокие значения

амплитуды моды ( $40,68 \pm 11,79$  [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 звена ВНС, также была значимо выше в группе институализированных детей ( $0,71 \pm 0,35$  [Me = 0,68; 0,4–1,0] с, в группе контроля –  $0,5 \pm 0,34$  [Me = 0,35; 0,25–0,65] с,  $p = 0,0006$ ). Другие статистические показатели, отражающие вагусное влияние на сердце, также были значимо выше в группе воспитанников домов ребенка: 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 –  $25,49 \pm 13,74$  [Me = 21,5; 16,27–34,42] % и  $15,88 \pm 9,6$  [Me = 11,81; 9,25–19,67] % соответственно ( $p < 0,0001$ ). Показатель pNN50 между группами значимо не отличался.

Одновременное увеличение симпатических и парасимпатических влияний на сердце расценено нами как напряженность регуляторных механизмов, соответствующую фазе напряженной адаптации СВД.

Индексы, рассчитанные на основании вышеуказанных показателей, также свидетельствуют о нарушении баланса между звеньями ВНС. Следует отметить, что выраженного дисбаланса отмечено не было, в то же время в группе институализированных детей ИН составил  $84,62 \pm 91,37$  [Me = 57,35; 28,85–91,18] у. е., что было 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 парасимпатических влияний. 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 бóльшую 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.

Однако, 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,  $p = 0,003$ ) свидетельствуют 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 применен центильный метод [9], позволяющий выделить типичные для данного возраста значения, а также ниже и выше типичных [473]. Распределение по центильным коридорам в обследованных группах отличается как для АМо ( $p = 0,007$ ), так и для  $\Delta X$  ( $p = 0,003$ ): 79,55 % ( $n = 35$ ) детей из семей имеют типичные (от 10 до 90 центиля) показатели амплитуды моды, а 43,18 % ( $n = 19$ ) – вариационного размаха. В группе институализированных детей таких было соответственно, 57,89 % ( $n = 66$ ,  $p < 0,001$ ) и 21,05 % ( $n = 24$ ,  $p < 0,01$ ), причем значимых отличий по частоте АМо и  $\Delta X$ , оцененных как ниже типичных для данной возрастной группы, выявлено не было ( $p > 0,05$ ), следовательно, в группе институализированных детей значимо чаще, чем среди их сверстников из семей, встречались показатели, превышающие типичные для данного возраста: 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 ( $p < 0,001$ ).

Методика Е. А. Калюжного и соавт. [9] позволяет не только оценить изменения показателей по отношению к возрастным нормативам, но и выделить варианты нарушений вегетативного тонуса в рамках синдрома вегетативной дистонии/дисфункции: при сочетанном изменении показателей авторы предлагают говорить о дисфункции, при разнонаправленном – о дистонии.

Используя данную классификацию, нами была определена частота вариантов СВД. Выявлено, что распределение по данному показателю в группах значимо отличалось ( $p = 0,005$ ). Наиболее выраженные отличия 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 детей из домов ребенка – 66,67 % ( $n = 76$ ) и приблизительно соответствовало частоте выделения вариантов СВД, предложенной авторами.

Полученные при оценке геометрических и статистических показателей КИГ результаты подтверждаются и изменениями спектральных характеристик ВСР. Мощность высокочастотных волн была в 1,5 раза выше в группе воспитанников домов ребенка ( $2822,26 \pm 2800,51$  [Me = 1767,54; 816,4–3785,74]  $\text{мс}^2$ ) по сравнению с показателем детей из семей ( $1876,17 \pm 1875,53$  [Me = 1246,68; 777,52–2209,15]  $\text{мс}^2$ ,  $p = 0,057$ ), а мощность низкочастотных колебаний превышала показатель контрольной группы на 20,73 % ( $1729,81 \pm 1255,33$  [Me = 1350,5; 712,0–2435,0]  $\text{мс}^2$  и  $1432,8 \pm 1264,2$  [Me = 1143,65; 456,31–1838,17]  $\text{мс}^2$  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 активацией симпатического и парасимпатического звеньев ВНС. Повышение общей мощности спектра также является следствием смещением баланса в сторону ПСНС (показатель TP составил  $5487,11 \pm 3888,57$  [Me = 5063,76; 2558,29–7421,76]  $\text{мс}^2$  и  $4191,19 \pm 3274,02$  [Me = 3432,2; 1878,08–4993,16]  $\text{мс}^2$  в группах детей из домов ребенка и семей соответственно,  $p = 0,04$ ).

В то же время о неадекватности предъявляемой нагрузки свидетельствует увеличение в 1,5 раза медианы мощности волн очень низких частот (VLF), которая составила у институализированных детей  $1156,11 \pm 2215,57$  [Me = 772,67; 406,0–1048,62]  $\text{мс}^2$ , у их сверстников из семей –  $1150,15 \pm 3508,87$  [Me = 501,09; 204,44–686,18]  $\text{мс}^2$  ( $p = 0,003$ ). Также значимо выше ( $p = 0,03$ ) была доля спектра,

приходящаяся на волны очень низких частот (VLF, %), что свидетельствовало о необходимости повышения активности центрального контура регуляции для поддержания баланса между звеньями ВНС и энергодефицитности происходящих компенсаторных процессов.

Таким образом, у детей дошкольного возраста, живущих в условиях домов ребенка, отмечается активация как симпатического, так и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы с преобладанием последнего, что соответствует фазе относительной компенсации по Е. В. Неудахину. О напряженности компенсаторных процессов в состоянии покоя свидетельствует высокий удельный вес волн очень низких частот.

Оценка вегетативного показателя показала, что в группе воспитанников домов ребенка значимо чаще отмечались дети со сниженным функциональным состоянием (35,96 % ( $n = 41$ ) и 18,18 % ( $n = 8$ ) соответственно,  $p = 0,03$ )

О дисбалансе между звеньями вегетативной нервной системы свидетельствует также распределение по группам функционального состояния регуляторных систем (Н. И. Шлык [326]). Группы значимо различались между собой более высокой частотой умеренного преобладания парасимпатической регуляции, частота встречаемости которой была в 1,4 раза выше среди детей из домов ребенка (63,16 % ( $n = 72$ ) и 45,45 % ( $n = 20$ ) соответственно,  $p < 0,01$ ). 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 несут эмоциональной окраски), нами была проведена оценка вегетативной реактивности, то есть функционального резерва вегетативной регуляции.

Изменения, выявленные у институализированных детей, позволяют говорить о снижении у них компенсаторных возможностей ВНС. Отличия по распределению

вариантов вегетативной реактивности между группами были статистически значимы ( $p = 0,0006$ ). Более половины воспитанников домов ребенка продемонстрировали асимпатикотонический вариант вегетативной реактивности (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, отмечается неадекватная реакция на нагрузку, связанную с переходом в вертикальное положение: увеличение парасимпатических показателей: вариационного размаха (с  $0,71 \pm 0,35$  [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 (с  $139,88 \pm 73,63$  [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 (с  $125,11 \pm 70,51$  [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 (с  $91,68 \pm 92,68$  [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 (с  $1156,11 \pm 2215,57$  [Me = 772,67; 406,0–1048,62] мс<sup>2</sup> до  $1466,17 \pm 1341,7$  [Me = 1105,47; 412,4–2345,16] мс<sup>2</sup>,  $p = 0,06$ ) и снижение ИАПЦ (ISCA) (с  $3,04 \pm 6,36$  [Me = 1,68; 1,19–3,06] у. е. до  $1,5 \pm 1,0$  [Me = 1,23; 0,81–1,93] у. е.,  $p = 0,003$ ) отражают увеличение вклада волн очень низких частот, что, в свою очередь, свидетельствует о подключении центрального контура регуляции и является подтверждением избыточности нагрузки на вегетативную нервную систему.

Таким образом, с одной стороны наблюдаются однонаправленные изменения симпатического и парасимпатического звеньев ВНС (усиление их активности, в большей степени – последнего), а с другой стороны, более чем у половины институализированных детей отмечен асимпатотонический тип вегетативной реактивности, что, согласуясь с фазовой структурой развития синдрома вегетативной дистонии, отраженной в работах Е. В. Неудахина [205; 393], можно



расценивать как переход из фазы относительной компенсации в фазу декомпенсации СВД. Смещение спектральных характеристик ВСР в сторону очень низких частот, при этом, свидетельствует об энергодефицитном состоянии, требующем особого внимания и угрожающем развитием дистресса.

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 ИАП ( $\rho = -0,27$ ) позволяет говорить о положительном влиянии СНС на поведение воспитанников домов ребенка. При этом парасимпатическая активность была признаком, ухудшающим гиперактивность. Снижали выраженность гиперактивности 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 ИЦ ( $\rho = 0,29$ ) и ISCA ( $\rho = 0,26$ ). Обратная корреляция с ИАП также подтверждает значительное влияние ПСНС на формирование гиперактивности детей ( $\rho = -0,32$ ). Подобные связи отмечены и для шкалы одноранговых взаимодействий: положительные значимые корреляции выявлены с общей мощностью спектра ( $\rho = 0,20$ ), вариационным размахом ( $\rho = 0,20$ ), индексом централизации ( $\rho = 0,20$ ) и коэффициентом вариации ( $\rho = 0,28$ ), отрицательные – с VLF, % ( $\rho = -0,26$ ). Таким образом, отношения со сверстниками являются избыточной психоэмоциональной нагрузкой и требуют подключения центральных регуляторных механизмов. Оценка по просоциальной шкале отрицательно коррелировала с величиной вариационного размаха ( $\rho = -0,25$ ) и положительно – с ИВР ( $\rho = 0,25$ ), что свидетельствует о неблагоприятном влиянии высоких уровней вагусного тонуса, оказывающего угнетающее влияние на эмпатичность институализированных детей.

Результаты теста тревожности «Выбери нужное лицо» Р. Тэмбла и соавт. и цветовой методики «Паровозик» значимо не коррелировали с показателями КИГ.

В то же время уровень тревожности, оцененный по методике Г. П. Лаврентьевой и Т. М. Титаренко, был обратно пропорционален мощности низкочастотных колебаний ( $\rho = -0,33$ ), а уровни ситуативной ( $\rho = -0,42$ ) и устойчивой агрессивности ( $\rho = -0,20$ ) – с мощностью низкочастотных колебаний.

Мы склонны рассматривать негативное влияние избыточной активности ПНС на психоэмоциональное состояние воспитанников домов ребенка и поведенческие особенности этой группы детей в рамках поливагальной теории С. Порджеса [476], в соответствии с которой для нормального психоэмоционального состояния необходим баланс активности ядер блуждающего нерва.

Учитывая противоречивые данные о частоте нарушений сна в группе детей, лишенных родительской опеки [290; 332], а также возможное влияние дисбаланса ВНС на качество сна, нами была проведена его оценка с помощью русскоязычной версии опросника Children's Sleep Habits Questionnaire. 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 [290]. 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] – 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.

В то же время, у воспитанников домов ребенка значимо ниже показатели дневной сонливости ( $9,7 \pm 2,14$  [Me = 8; 8–12] балла в группе «ДР» и  $11,5 \pm 3,07$  [Me = 11; 9–14] балла в группе «ДС»,  $p = 0,0002$ ), тревожности сна ( $5,01 \pm 0,91$  [Me = 5; 4–6] и  $6,3 \pm 1,77$  [Me = 6; 5–8] балла соответственно,  $p = 0,000008$ ) и сопротивления укладыванию ( $8,69 \pm 1,19$  [Me = 9; 8–10] и

10,68 ± 2,86[Me = 10; 8–13] балла соответственно,  $p = 0,0002$ ), что, по нашему мнению, связано с четким режимом дня. Меньшую тревожность сна мы склонны объяснять сенсорной и эмоциональной депривацией, которая нередко воздействует на детей из домов ребенка.

Корреляционный анализ выявил статистически значимую ( $p < 0,05$ ) прямую связь суммарного показателя нарушений качества сна с уровнями тревожности ( $\rho = 0,36$ ), ситуативной ( $\rho = 0,30$ ) и устойчивой ( $\rho = 0,21$ ) агрессивности. Показатель тревожности также положительно коррелировал с проблемами, оцениваемыми по шкалам «Задержка наступления сна» ( $\rho = 0,21$ ), «Продолжительность сна» ( $\rho = 0,36$ ), «Тревожность сна» ( $\rho = 0,33$ ), «Парасомнии» ( $\rho = 0,23$ ) и «Дневная сонливость» ( $\rho = 0,20$ ). Показатель ситуативной агрессивности, в свою очередь, имел прямую связь с баллами по шкалам «Ночные пробуждения» ( $\rho = 0,35$ ), «Продолжительность сна» ( $\rho = 0,42$ ), «Тревожность сна» ( $\rho = 0,39$ ) и «Нарушения дыхания во сне» ( $\rho = 0,18$ ), а также обратную значимую связь с баллами по шкале «Соппротивление укладыванию» ( $\rho = -0,26$ ). Последняя шкала также обратно коррелировала с оценкой устойчивой агрессивности ( $\rho = -0,28$ ). Отрицательные корреляции уровней агрессивности с показателем «Соппротивление укладыванию» объяснимы истощающим влиянием проявлений агрессии, что повышает потребность в ночном сне. В то же время устойчивая агрессивность нарушала ночной сон, о чем свидетельствуют положительные коэффициенты корреляции с показателями по шкалам «Ночные пробуждения» ( $\rho = 0,41$ ), «Продолжительность сна» ( $\rho = 0,32$ ), «Тревожность сна» ( $\rho = 0,25$ ). Результаты методик «Выбери нужное лицо» и «Паровозик» значимых корреляций с показателями сомнологических проблем не имели, в то же время из корреляций, выявленных для ССТ теста, нам представляются наиболее значимыми положительные зависимости шкалы эмоциональных проблем с тревожностью сна ( $\rho = 0,19$ ) и нарушениями дыхания ( $\rho = 0,21$ ) во сне. Тот факт, что показатель тревожности сна положительно коррелирует с ситуативной агрессивностью и шкалой эмоциональных проблем, косвенно может свидетельствовать о его

«симпатическом» генезе, то есть о большей сохранности САС у детей с более высокими показателями по шкале «Тревожность сна».

Также отмечена значимая обратная связь между суммарным показателем нарушений качества сна и параметрами КИГ, имеющими преимущественно парасимпатическое происхождение: SDNN ( $\rho = -0,19$ ), HF ( $\rho = -0,28$ ), HFn ( $\rho = -0,21$ ), HF, % ( $\rho = -0,28$ ), еще раз подтверждая негативное влияние избыточной активности ПНС в группе институализированных детей. Более того, ИАП прямо коррелировал с суммарным баллом нарушений сна ( $\rho = 0,38$ ), что свидетельствует о выраженном отрицательном влиянии активности центрального контура регуляции на качество сна, что также подтверждается корреляциями с VLF % ( $\rho = 0,39$ ), а также с ИЦ ( $\rho = -0,40$ ) и ISCA ( $\rho = -0,30$ ). В то же время положительная зависимость с показателями LF/HF ( $\rho = 0,22$ ) и LFn ( $\rho = 0,21$ ), подтверждает важность нормального симпатического тонуса для уменьшения сомнологических проблем в группе воспитанников домов ребенка. Данное утверждение подтверждается также положительной корреляцией мощности низкочастотных колебаний с выраженностью сопротивлений укладыванию ( $\rho = 0,30$ ).

Выявлена положительная корреляционная связь VLF с баллами по шкалам «Задержка наступления сна» ( $\rho = 0,39$ ) и «Дневная сонливость» ( $\rho = 0,20$ ), что позволяет предложить данные показатели в качестве признаков избыточной нагрузки адаптационных систем. Отрицательная связь мощности волн очень низких частот отмечена с показателями «Ночные пробуждения» ( $\rho = -0,40$ ) и «Нарушения дыхания во сне» ( $\rho = -0,20$ ), что мы склонны объяснять большей компенсаторной глубиной сна у детей, испытывающих перегрузки адаптационных механизмов.

Изменение латентности сна, а также нарушения циркадной ритмичности синтеза кортизола, отмечавшаяся в литературных данных [143; 287], явились предпосылками для исследования уровней мелатонина в слюне. Показатель вечернего мелатонина в группе воспитанников домов ребенка ( $21,35 \pm 14,2$  [Me = 16,34; 11,4–32,8] пг/мл) был значимо ниже уровней в группе контроля ( $30,67 \pm 20,47$  [Me = 33,35; 10,35–48,2] пг/мл,  $p = 0,02$ ). Утренние значения

мелатонина, напротив, были значимо выше у воспитанников домов ребенка:  $8,14 \pm 8,74$  [Me = 4,15; 2,8–8,6] пг/мл против  $5,08 \pm 8,68$  [Me = 2,6; 2,3–3,65] пг/мл у детей из семей ( $p = 0,0004$ ). При этом в группе детей, живущих в домах ребенка, значимо реже определялись высокие уровни мелатонина в вечерней порции (только в 4,39 % случаев,  $p < 0,01$ ) и значимо чаще – в утренней (56,14 %,  $p < 0,001$ ). Такое смещение распределения уровней утреннего мелатонина может быть объяснено двумя причинами: строгой регламентацией режима дня (дети в домах ребенка укладываются спать и встают по расписанию, что может быть причиной завершения сна до снижения уровней мелатонина, кроме того, дети в домах ребенка просыпаются на 1–1,5 часа раньше, чем дома), а также антистрессовой активностью мелатонина, то есть его повышением для нивелирования негативного действия повышенных уровней кортизола. В пользу первого предположения говорит положительная корреляционная связь между уровнями утреннего мелатонина и показателем «Дневная сонливость» ( $\rho = 0,26$ ), а положительная связь концентраций мелатонина в утренних порциях слюны с тревожностью ( $\rho = 0,19$ ) и устойчивой агрессивностью ( $\rho = 0,23$ ), наряду с отрицательной связью уровней в вечерних порциях слюны с показателем ситуативной агрессивности ( $\rho = -0,21$ ), могут косвенно подтверждать его антистрессовый эффект. С другой стороны, взаимосвязь систем циркадных ритмов мелатонина и кортизола может объяснить уплощения суточной кривой синтеза кортизола в группе институализированных детей, что позволило нам рассматривать систему синтеза мелатонина в качестве точки воздействия антистрессовых мероприятий.

Наличие положительных корреляционных связей концентраций мелатонина в вечерних порциях слюны как с показателями КИГ, характеризующими парасимпатическую активность (SDNN ( $\rho = 0,31$ ), RMSSD ( $\rho = 0,25$ ), HF ( $\rho = 0,24$ ), общей мощностью спектра ( $\rho = 0,27$ ), коэффициентом вариации ( $\rho = 0,32$ )), так и с имеющими преимущественно симпатический генез (VLF ( $\rho = 0,22$ ) и LF ( $\rho = 0,20$ )), с нашей точки зрения, отражают его балансирующее влияние на ВНС.

Общие центры регуляции вегетативной нервной и эндокринной систем позволили предположить гормональный дисбаланс, вызванный влиянием

хронического стрессора – институционализации и депривации. Аллостатическая нагрузка, возникающая вследствие их воздействия, является продолжительной и безусловной, так как ребенок не может изменить окружающую среду, а постоянная стимуляция симпатического звена вегетативной нервной системы приводит в итоге к снижению его функциональной активности. В то же время любые воздействия стрессоров вызывают активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, проявляющуюся прежде всего в увеличении концентраций кортизола.

Поэтому 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,  $p = 0,000013$ ). Как видно из приведенных данных, вечерний показатель вырос в большей степени, чем утренний (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 тенденцию к «уплощению» кривой суточного ритма синтеза кортизола ( $p = 0,18$ ), которую многие авторы предлагают считать признаком «токсического» (то есть изматывающего, нарушающего жизнедеятельность, патологического) хронического стресса [300].

Показатели стимулированного кортизола также превышали уровни в группе контроля ( $41,83 \pm 31,57$  [29,55; 15,2–60,8] нг/мл и  $30,46 \pm 10,2$  [29,15; 23,6–36,15] нг/мл соответственно), однако отличия не были статистически значимыми ( $p = 0,36$ ). При этом оценка распределения величин по принципу «низкие, средние и высокие» соответственно тому, какому квартилю показателей контрольной группы они соответствуют, выявила, что у воспитанников домов ребенка значимо чаще встречаются высокие уровни во всех трех порциях кортизола (для порции №1 уровень значимости отличий составил  $p = 0,001$ ; для порции №2 –  $p = 0,00007$ ; для вечерней –  $p = 0,000001$ ). При этом почти половина показателей стимулированного

кортизола у детей из домов ребенка (48,25 %) соответствовала верхнему квартилю распределения контрольной группы ( $p < 0,01$ ), а соотношение стимулированного и базального уровней кортизола в слюне в группе воспитанников домов ребенка было значимо ниже (1,93 и 2,28 в группах детей из домов ребенка и семей соответственно,  $p = 0,003$ ), что свидетельствует о недостаточном ответе на воздействие стрессора, то есть об истощении компенсаторных возможностей ГГН системы.

АКТГ, который является основным регулятором синтеза кортизола, был 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 в группах детей из домов ребенка и семей соответственно,  $p = 0,08$ ). Низкие уровни АКТГ при высоких показателях базального кортизола свидетельствуют о гиперстимуляции симпатического отдела ВНС в условиях хронической стрессовой ситуации, что расценено нами как переход из стадии относительной компенсации к декомпенсации. При этом, у детей, лишенных родительской опеки, выявлено значимо меньше высоких показателей адренокортикотропного гормона гипофиза (только в 6,14 % случаев,  $p < 0,02$ )

Значимых отличий по уровню пролактина выявлено не было ( $293,62 \pm 153,87$  [Me = 303,15; 153,2–412,5] мМЕ/л и  $253,96 \pm 116,05$  [Me = 237,0; 208,0–305,3] мМЕ/л соответственно,  $p = 0,18$ ).

Немедленная реакция на стресс обеспечивается прежде всего активностью симпатoadренальной системы и на гормональном уровне предполагает высвобождение катехоламинов – адреналина и, в меньшей степени, норадреналина из мозгового вещества надпочечников [480]. Учитывая повышенную активность СНС можно было предположить высокие концентрации катехоламинов у воспитанников домов ребенка [290; 325]. Наши данные свидетельствуют об обратном: в группе институализированных дошкольников по сравнению с детьми из семей выявлены 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 ± 377,49 [Me = 183,55; 116,05–247,7] пг/мл соответственно,  $p = 0,20$ ), что согласовывалось с данными Е. А. Воробьевой [290].

Таким образом, у воспитанников домов ребенка отмечается дисбаланс регуляторных механизмов: показатели кортизола (обеспечивающего долгосрочные изменения) и критерии активности СНС на КИГ превышали показатели детей из семей, а уровни катехоламинов, участвующих в немедленной реакции на стрессор, соотношение стимулированного и базального уровней кортизола и вегетативная реактивность – были снижены, что позволяет нам говорить об истощении резервов и высоком риске дистресса в этой группе детей.

При этом 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 баллами по методике «Паровозик» ( $\rho = 0,19$ ). В то же время показатель тревожности продемонстрировал прямую зависимость с уровнями пролактина ( $\rho = 0,35$ ), выраженность ситуативной агрессивности – с уровнями АКТГ ( $\rho = 0,20$ ) и пролактина ( $\rho = 0,56$ ), так же, как и показатель устойчивой агрессивности ( $\rho_{\text{АКТГ}} = 0,32$ ;  $\rho_{\text{пролактин}} = 0,43$ ). Таким образом, корреляционный анализ выявил закономерные взаимосвязи между уровнями АКТГ и агрессивности.

Уровень стимулированного кортизола может отражать сохранность всей ГГН системы, что объясняет отрицательные корреляции этого показателя с баллами по шкалам эмоциональных ( $\rho = -0,34$ ), одноранговых ( $\rho = -0,28$ ) проблем и общим баллом ССТ теста ( $\rho = -0,25$ ). Также значимая корреляционная связь выявлена для уровней АКТГ с баллом по шкале эмоциональных проблем ( $\rho = -0,23$ ). В свою очередь адреналин можно считать маркером сохранности САС, что подтверждается положительными коэффициентами корреляции между уровнями этого гормона и выраженностью поведенческих проблем ( $\rho = 0,22$ ), гиперактивности ( $\rho = 0,21$ ) и общим баллом ССТ теста ( $\rho = 0,26$ ). Мы считаем, что более высокие уровни адреналина «растормаживают» институализированных



детей, следовательно, у более активных детей можно предполагать лучшую сохранность САС.

Уровни базального кортизола продемонстрировали прямую зависимость с показателями КИГ, имеющими симпатическую природу и обратную – 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 ( $\rho = 0,22$ ). АКТГ положительно коррелировал с LF, % ( $\rho = 0,20$ ) и ИАП ( $\rho = 0,20$ ), однако исходя из значений ИАП, поддержание состояния субкомпенсации требует подключения центрального контура регуляции ВНС.

При этом ответ на нагрузку, оцениваемый при помощи соотношения ИИ2/ИИ1, показал отрицательно коррелировал с уровнями адреналина ( $\rho = -0,21$ ) и положительно – с уровнями норадреналина ( $\rho = 0,29$ ), то есть для обеспечения изменений, происходящих при вертикализации, бóльшую значимость имеет симпатическая иннервация (опосредованная норадреналином), а не выброс надпочечниками адреналина. Выявленная отрицательная корреляция показателей норадреналина с VLF, % ( $\rho = -0,47$ ) свидетельствует о нецелесообразности подключения центрального контура регуляции при сохранности 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 имели прямую корреляционную связь с показателем продолжительности сна ( $\rho = 0,23$ ) и общим количеством проблем со сном ( $\rho = 0,22$ ). Уровни стимулированного кортизола также положительно коррелировали с показателем продолжительности сна ( $\rho = 0,19$ ). АКТГ продемонстрировал прямую связь с нарушениями продолжительности сна ( $\rho = 0,31$ ), дневной сонливости ( $\rho = 0,19$ ) и суммарным количеством сомнологических проблем ( $\rho = 0,23$ ).

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 нарушений качества сна в диагностике САС у воспитанников домов ребенка.

Базальные уровни кортизола положительно коррелировали с большинством показателей: концентрацией кортизола в стимулированной ( $\rho = 0,27$ ) и вечерней порциях ( $\rho = 0,53$ ), а также пролактина ( $\rho = 0,61$ ) и АКТГ ( $\rho = 0,60$ ). Уровень кортизола в порции № 2 был прямо пропорционален его концентрации в вечернее время ( $\rho = 0,25$ ), а также содержанию 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, свидетельствуют как об антистрессовой активности эпифизарного гормона, так и об определенной сохранности его влияния на ритм синтеза кортизола, а, значит, и о его терапевтическом потенциале.

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось оказывает множественные воздействия на другие регуляторные системы, влияя как на уровни гормонов, так и на ферментативную и рецепторную составляющие их активности. Так, нами отмечен выраженный дисбаланс тиреоидной системы, об активации которой свидетельствуют высокие уровни ТТГ ( $2,31 \pm 1,04$  [Me = 2,16; 1,32–3,14] мкМЕ/мл и  $1,4 \pm 0,48$  [Me = 1,38; 1,12–1,62] мкМЕ/мл в группах воспитанников домов ребенка и детей из семей соответственно,  $p < 0,0001$ ) и общего тироксина ( $146,38 \pm 41,11$  [Me = 141,7; 116,3–176,2] нмоль/л и  $103,85 \pm 18,48$  [Me = 104,59; 94,65–115,8] нмоль/л соответственно,  $p < 0,0001$ ). Однако, концентрация общего трийодтиронина была значимо ниже ( $2,8 \pm 0,47$  [Me = 2,79; 2,42–3,22] нмоль/л по

сравнению с  $3,04 \pm 0,65$  [Me = 3,06; 2,69–3,64] нмоль/л соответственно,  $p = 0,005$ ), что отразилось на показателе Т4/Т3, который был в 1,82 раза выше в группе институализированных детей ( $3533,47 \pm 2556,96$  [Me = 2854,06; 1619,05–4949,87] у. е. против  $1937,26 \pm 1236,49$  [Me = 1824,41; 1013,86–2601,49] у. е. соответственно,  $p = 0,0002$ ). Выявленные изменения мы считаем результатом влияния повышенных доз кортизола на активность тканевых дейодиназ, что было неоднократно подтверждено в эксперименте [486; 578; 579].

Инсулин и ДГЭА-сульфат находятся в антагонистических отношениях с кортизолом. Таким образом, их содержание может характеризовать направленность метаболизма и напряжение адаптационных механизмов (проявляется увеличением кортикостероид/инсулинового и кортизол/ДГЭА-сульфат коэффициентов, т. е. увеличением содержания кортизола и/или снижением инсулина или ДГЭА-сульфата в крови).

О дефиците антистрессовых систем у детей, лишенных родительской опеки, несмотря на отсутствие статистически значимого снижения инсулина и ДГЭА-сульфата, свидетельствуют 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,  $p < 0,0001$ ), кортизол/ДГЭА-сульфат ( $40,21 \pm 27,28$  [Me = 30,44; 21,02–51,04] у. е. и  $22,29 \pm 10,97$  [Me = 19,21; 13,05–27,2] у. е. соответственно,  $p < 0,0001$ ) и кортизол/трийодтиронин ( $9,49 \pm 3,88$  [Me = 8,18; 7,18–11,08] у. е. и  $5,38 \pm 2,81$  [Me = 4,44; 3,39–6,26] у. е. соответственно,  $p < 0,0001$ ). Исходя из значений перечисленных выше индексов, можно сделать вывод об относительном дефиците антистрессовых систем и преобладании катаболической направленности метаболизма у детей, лишенных родительской опеки. При этом многими авторами подчеркивается именно относительный дефицит антистрессовых систем при стрессе и депрессивных состояниях [248; 493–495], так как отрицательные эффекты кортизола, вероятно, обусловлены не его прямым повреждающим действием, а его сочетанием с истощением резерва анаболических гормонов [497].

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 ( $\rho = -0,23$ ), а также с концентрациями пролактина ( $\rho = -0,20$ ) и утреннего мелатонина ( $\rho = -0,21$ ), отражая таким образом негативное влияние стресса и десинхронизации на функционирование тиреоидной системы. В то же время отмечена положительная зависимость между Т3 и уровнями норадреналина ( $\rho = 0,40$ ), подтверждающая синергичность тиреоидной и симпатoadреналовой систем.

Важность правильной циркадной ритмичности для функционирования тиреоидной системы, а также ее стресс-зависимость отражают корреляционные связи соотношения Т4/Т3: отрицательная – с уровнем вечернего мелатонина ( $\rho = -0,21$ ) и положительная – с показателями кортизола в базальных порциях ( $\rho = 0,24$ ). Следует также отметить обратную зависимость между глюкокортикоидно-инсулярным соотношением и уровнями мелатонина в вечерних порциях слюны ( $\rho = -0,22$ ), отражающую антистрессовую активность последнего.

Инсулин как гормон с анаболическим эффектом закономерно положительно коррелировал с уровнями кортизола во всех порциях ( $\rho_{\text{порция № 1}} = 0,48$ ,  $\rho_{\text{порция № 2}} = 0,28$ ,  $\rho_{\text{вечерняя порция}} = 0,51$ ), а также АКТГ ( $\rho = 0,37$ ) и пролактина ( $\rho = 0,42$ ), отражая напряжение адаптационных систем, что, в свою очередь, свидетельствует о сохранении в определенной степени компенсаторных возможностей регуляторных систем. Однако, такая аллостатическая нагрузка была избыточной, подтверждением чему является как высокое соотношение кортизол/инсулин, так и, клинически, задержка развития.

В то же время уровни тиреоидных гормонов продемонстрировали прямую корреляционную зависимость с выраженностью проблем по тесту ССТ ( $\rho_{\text{Т3}} = 0,27$ ,  $\rho_{\text{Т4}} = 0,22$ ), что закономерно, учитывая биологическую роль гормонов щитовидной железы. Кроме того, величина Т3 положительно коррелировала с баллами по шкалам гиперактивности ( $\rho = 0,27$ ) и одноранговых проблем ( $\rho = 0,40$ ) данного опросника, подтверждая взаимосвязь тиреоидной и симпатoadреналовой систем.

Для соотношения кортизол/ДГЭА-сульфат выявлены отрицательные коэффициенты корреляции как с общим уровнем проблем со сном ( $\rho = -0,43$ ), так и с баллами по шкалам «Ночные пробуждения» ( $\rho = -0,22$ ), «Продолжительность сна» ( $\rho = -0,43$ ), «Тревожность сна» ( $\rho = -0,29$ ) и «Парасомнии» ( $\rho = -0,34$ ), что логично, учитывая активирующее влияние ДГЭА-сульфата на мозг [503]. Низкий уровень ДГЭА-сульфата снижает стимуляцию ЦНС, что обусловило положительную корреляционную зависимость между его уровнями и показателем тревожности сна ( $\rho = 0,43$ ).

Кроме того, трийодтиронин отрицательно коррелировал с показателем VLF, % ( $\rho = -0,39$ ) и положительно – с ISCA ( $\rho = 0,22$ ), что отражает угнетающее влияние центрального контура регуляции на выработку ТЗ.

Соотношение кортизол/ДГЭА-сульфат положительно коррелировало с показателями, отражающими преимущественно парасимпатическую активность (SDNN ( $\rho = 0,21$ ), HF ( $\rho = 0,23$ ), HFn ( $\rho = 0,20$ ), HF, % ( $\rho = 0,20$ ), а также с индексом централизации ( $\rho = 0,19$ )) 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 ПСНС. 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 центрального контура регуляции и смещения баланса метаболических процессов в катаболическую сторону.

При дисбалансе регуляторных механизмов в наибольшей степени страдают наиболее активно функционирующие системы, обеспечивающие рост и развитие. У детей это отражается прежде всего на темпах физического и нервно-психического развития.

Система регуляции роста включает гормональный каскад оси СТГ–ИФР, а также гормоны щитовидной железы, кортизол, инсулин, половые гормоны и др., воздействующие на пластинку роста, а также обеспечивающие оптимальное нутриентное и энергетическое обеспечение процесса роста. Следовательно, различные состояния, нарушающие гормональный баланс, могут привести к

задержке роста детей. Повышенный уровень кортизола тормозит выделение гипофизом соматотропного гормона, его стимулирующее влияние на синтез ИФР [509], и уменьшает тканевую чувствительность к соматомединам [510]. Для воспитанников домов ребенка характерны более низкие, чем у детей из семей, показатели физического развития, причем рост отстает в большей степени, чем масса тела, что согласуется с данными о психосоциальной низкорослости, как наиболее типичном проявлении задержки физического развития у институализированных детей [25]. Согласно полученным нами данным, концентрация соматотропного гормона у воспитанников домов ребенка значительно не отличалась от таковой у детей из семей ( $3,71 \pm 5,57$  [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,  $p = 0,49$ ), а уровень ИФР-1 превышал показатель группы контроля ( $68,22 \pm 40,84$  [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,  $p = 0,048$ ). Нормальные массово-ростовые соотношения и повышенные уровни ИФР-1 позволяют исключить голодание, как причину задержки физического развития у институализированных детей [512]. 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, о чем свидетельствуют вышеуказанные изменения, 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 [307]).

При этом уровни ИФР-1 значимо отрицательно коррелировали с концентрацией адренокортикотропного гормона ( $\rho = -0,20$ ) 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 ГГН оси) ассоциированы с более низкими показателями ИФР-1, подтверждая влияние ГГН оси на активность соматомединов. Кроме того, уровни ИФР-1 положительно коррелировали с показателями глюкозы крови ( $\rho = 0,19$ ), отражая его роль в утилизации глюкозы. Также интересны, с нашей точки зрения, соотношения коэффициентов корреляции СТГ и ИФР-1 с уровнями тиреотропного гормона, которые оказались равны по величине, однако, обратны по знаку:  $\rho_{СТГ} = -0,27$ ,  $\rho_{ИФР-1} = +0,27$ . И если первая связь объяснима с позиций реципроктных взаимоотношений СТГ и ТТГ, то взаимоотношения ТТГ и ИФР-1 более сложны и объяснимы синергичностью влияния ИФР-1 и ТЗ на хондроциты метафизарного хряща [515]. Поскольку эффективность ИФР-1 в хондроцитах при гипотиреозе угнетена [516], это снижает чувствительность хряща к гормону роста и соответственно, может вызывать заместительную гиперпродукцию последнего.

В отечественной педиатрии упитанность детей традиционно оценивается с помощью индексов физического развития. Корреляционный анализ выявил обратную корреляционную зависимость индекса Тура с показателями, характеризующими активность ПСНС:  $RMSSD$  ( $\rho = -0,20$ ) и вариационным размахом ( $\rho = -0,19$ ) и прямую – с ВПР ( $\rho = 0,20$ ), индекс Эрисмана при этом положительно коррелировал с АМо ( $\rho = 0,21$ ) и отрицательно – с ВП ( $\rho = -0,22$ ), 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 (оценка роста) и уровнями стимулированного кортизола ( $\rho = 0,22$ ), то есть более высокие показатели роста встречались у детей с более сохранной реакцией на стрессор. О важности полноценной активности симпатoadреналовой системы для набора массы тела, в свою очередь, говорят положительные корреляционные зависимости уровней адреналина с показателями WHZ ( $\rho = 0,19$ ) и BAZ ( $\rho = 0,20$ ).

Кроме того, отмечены положительные коэффициенты корреляции показателей WHZ ( $\rho = 0,21$ ), WAZ ( $\rho = 0,21$ ) и BAZ ( $\rho = 0,21$ ) с индексом HOMA, а также WAZ – с уровнем гликемии натощак ( $\rho = 0,19$ ), что вполне соответствует биологическим свойствам данных показателей.

Также одной из причин задержки роста может быть повышенный уровень системного воспаления. Наши данные не подтверждают это предположение. Несмотря на то, что в группе институализированных детей уровень С-реактивного белка ( $8,9 \pm 5,62$  [Me = 8,15; 3,4–14,2] мг/л) был почти в 2 раза выше ( $p < 0,0001$ ), чем в группе контроля ( $4,85 \pm 3,4$  [Me = 3,65; 2,2–6,4] мг/л), его уровни положительно коррелировали с WHZ ( $\rho = 0,27$ ), WAZ ( $\rho = 0,22$ ), BAZ ( $\rho = 0,26$ ) и ИМТ ( $\rho = 0,27$ ) в группе детей, лишенных родительской поддержки, что позволяет говорить об угнетении высокими уровнями кортизола рецепторной передачи сигнала инсулиноподобного фактора роста-1 как наиболее вероятной причине задержки роста у воспитанников домов ребенка.

Для выявления факторов, нарушающих нервно-психическое развитие, нами были выбраны три основных патогенетических направления и оценены показатели, их характеризующие: повреждение нейронов (НСЕ), апоптотическая активность (ФНО- $\alpha$ ), дефицит нейротрофической поддержки (BDNF). Уровень нейронспецифической енолазы в группе воспитанников домов ребенка был несколько ниже, чем в группе детей из семей ( $3,86 \pm 2,73$  [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- $\alpha$ , являющийся одним из показателей апоптотической активности, 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,  $p < 0,0001$ ). Высокий уровень данного цитокина с одной стороны подтверждает полученные нами ранее данные о повышенном его содержании в группе институализированных детей [132], с другой стороны – соотносится с повышенным содержанием СРБ, свидетельствуя о более высоком уровне системного воспаления в данной группе детского населения. В свою очередь, уровни нейротрофического фактора головного мозга были 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- $\alpha$  в группе детей, лишенных родительской опеки было в 6,8 раза ниже, чем в группе контроля ( $44,04 \pm 60,6$  [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,  $p < 0,0001$ ).

При этом уровень НСЕ отрицательно коррелировал с величиной коэффициента развития по шкале «Самообслуживание» Формализованной карты ( $\rho = -0,19$ ), а ФНО- $\alpha$  – с баллами по шкале «Слуховое восприятие» ( $\rho = -0,21$ ). В то же время уровень нейротрофического фактора головного мозга продемонстрировал прямую зависимость с развитием экспрессивной речи ( $\rho = 0,20$ ) и интеллекта ( $\rho = 0,21$ ), оцененным с помощью Формализованной карты, что позволяет нам говорить о преимущественно большем влиянии дефицита нейротрофической поддержки как фактора задержки нервно-психического развития институализированных детей.

В свою очередь, концентрация кортизола в вечерних порциях слюны негативно влияла на показатель тонкой моторики, оцененный с помощью Денверского теста ( $\rho = -0,30$ ), также как и уровни АКТГ ( $\rho = -0,22$ ) и пролактина ( $\rho = -0,20$ ). При этом данный показатель положительно коррелировал с концентрацией адреналина в сыворотке ( $\rho = 0,33$ ), отражая тем самым негативное влияние аллостатической нагрузки и нарушений в ГГН системе на развитие тонкой моторики у детей, а также важную роль адекватной реакции симпатoadреналовой системы для этого вида развития, что в определенной степени открывает и реабилитационные возможности – упражнения, направленные на развитие тонкой

моторики, могут иметь терапевтический потенциал и восстанавливать функционирование регуляторных систем.

Анализ уровней гормонов тиреоидной оси, в свою очередь, показал неоднозначные результаты. Так, если провести корреляционный анализ для всех детей, включая контрольную группу, выявляется положительная связь трийодтиронина с тонкой моторикой ( $\rho = 0,19$ ) и развитием речи ( $\rho = 0,18$ ), что подтверждает важность данного гормона для нервно-психического развития детей. В то же время в группе воспитанников домов ребенка, выявлены отрицательные коэффициенты корреляции для уровней общего тироксина и показателей «Индивидуально-социальное развитие» ( $\rho = -0,20$ ), «Грубые моторные навыки» ( $\rho = -0,20$ ), «Развитие речи» ( $\rho = -0,22$ ), а также общего балла Денверского теста ( $\rho = -0,29$ ). Приведенные зависимости мы расцениваем как отражение негативного влияния нарушенного баланса в ГГТ системе на нервно-психическое развитие детей.

Нейротрофический фактор головного мозга положительно коррелировал с уровнями адреналина ( $\rho = 0,32$ ) и отрицательно – с уровнями мелатонина в утренней ( $\rho = -0,66$ ) и вечерней ( $\rho = -0,29$ ) порциях, а также с содержанием ДГЭА ( $\rho = -0,30$ ) и пролактина ( $\rho = -0,22$ ). На первый взгляд, отрицательная зависимость между концентрацией нейротрофического фактора и уровнями веществ, оказывающих антистрессорный эффект, кажется нелогичной. Однако, если учесть содружественность действия BDNF и ТЗ и отрицательную корреляцию между ТЗ и утренним мелатонином ( $\rho = -0,21$ ), следует рассматривать изменения BDNF как реакцию на сглаженность суточных ритмов и низкие уровни ТЗ.

Также были оценены уровни серотонина, дофамина и магния. Концентрации дофамина, как и других аминов, у воспитанников домов ребенка были значительно ниже по сравнению с 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 причиной высокой частоты СДВГ в этой группе, учитывая биологическую роль этого нейромедиатора. При этом отмечена слабая, статистически не значимая, но отрицательная корреляционная связь с выраженностью гиперактивности в группе институализированных детей. Наиболее

вероятной причиной снижения его показателей мы считаем потребление дофамина в цикле синтеза норадреналина, то есть как предшественника гормонов САС. Поэтому диету воспитанников домов ребенка следует обогащать продуктами, содержащими триптофан, аминокислоты – предшественника всех биогенных аминов.

Уровни серотонина у воспитанников домов ребенка значимо не отличались ( $159,18 \pm 79,33$  [Me = 150,5; 99,4–199,4] нг/мл и  $143,36 \pm 82,48$  [Me = 138,4; 85,6–166,68] нг/мл в группах детей из домов ребенка и семей соответственно,  $p = 0,13$ ), однако значимая положительная корреляционная связь между его уровнями и BDNF, которая была выявлена в группе контроля ( $p = 0,61$ ) и соответствует нормальным взаимоотношениям между серотонинергической системой и BDNF, не подтвердилась в группе институализированных детей, что говорит о разрыве нормальных патогенетических связей, вероятно, вследствие воздействия длительно повышенных уровней глюкокортикоидов и возникшего в этой связи десинхрониза (уровни серотонина отрицательно коррелировали с содержанием утреннего мелатонина,  $p = -0,21$ ).

Ожидаемая, учитывая данные о высоком потреблении магния при стрессе, гипомагниемия 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 ( $\rho_{\text{базальный}} = 0,19$ ,  $\rho_{\text{стимулированный}} = 0,28$ ,  $\rho_{\text{вечерний}} = 0,30$ ) и отрицательно – с вечерними показателями мелатонина ( $p = -0,24$ ), что расценено как результат мобилизации магния из депо и требует дополнительных исследований (в том числе определения его содержания в волосах).

Кластерный анализ, проведенный для оценки взаимодействий гормональных и гуморальных показателей, позволил выделить два основных кластера, один из которых включал в себя показатели, характеризующие функционирование ГН системы (АКТГ, кортизол, пролактин), а также инсулин

и дофамин, а другой – оставшиеся гормоны и гуморальные показатели. Принцип объединения в кластеры по близости расстояний между величинами позволил выделить ряд значимых с клинической точки зрения ассоциаций: более высокие концентрации инсулина у детей с высокими показателями глюкокортикоидов перед сном (расценены нами как антистрессовый эффект инсулина); сочетанность повышения базального кортизола и пролактина (соответствует биологической роли пролактина при стрессе [479]); угнетающее влияние избыточной активности ГГН системы на синтез трийодтиронина. При этом сочетанность изменений нейротрофинов и HSE была объяснима выбросом BDNF в ответ на разрушение нейронов, а также большей потребностью в этом веществе у детей с более выраженным повреждением вследствие перинатальной энцефалопатии. Уровни адреналина имели одинаковый тренд с BDNF, отражая как угнетающее действие высоких концентраций кортизола на обе системы (нейротрофическую и симпатoadреналовую), так и взаиморегулирующие связи этих систем [529; 530]. Однонаправленность показателей мелатонина с соматотропным гормоном гипофиза позволяет говорить о значимости циркадной ритмичности для синтеза последнего и является перспективным направлением для дальнейших исследований суточной ритмичности СТГ в группе институализированных детей. Также важным, с нашей точки зрения, является объединение в субкластеры нижнего уровня тироксина и соотношения кортизол/ДГЭА-сульфат, что можно рассматривать с позиций как негативного влияния кортизола (точнее, его преобладания над ДГЭА) на уровни Т4 (высокие уровни Т4 могут быть обусловлены недостаточным использованием его тканями при угнетении глюкокортикоидами дейодиназ), а объединение Т3, норадреналина и магния отражает положительное влияние данного микроэлемента и СНС на функционирование тиреоидной оси.

Таким образом, результаты второго этапа позволили выделить ряд патогенетически значимых направлений: ключевым звеном патогенеза госпитального синдрома является психоэмоциональный стресс, который через лимбические образования стимулирует регуляторные системы (ГГН, САС, ВНС и

др.), оказывая при определенной продолжительности (более 6–18 месяцев) избыточную аллостатическую нагрузку и приводя к срыву адаптационных механизмов, что проявляется задержкой развития институализированных детей. Вышесказанное подтверждается выраженным дисбалансом в вегетативной регуляции (увеличение активности обоих звеньев ВНС, в большей степени – парасимпатического, которое сопровождается атипичной реакцией на нагрузку – смещением баланса в пользу ПСНС, т. е. асимпатотоническим вариантом вегетативной реактивности), а также изменениями в ГГН системе (более высокие показатели кортизола в базальной и вечерней порциях, с тенденцией к уменьшению уклона кривой его суточного синтеза, а также значимым уменьшением реактивности ГГН оси, проявляющейся снижением соотношения кортизола в базальной и стимулированной порциях). Кроме ГГН оси изменения выявлены и в других регуляторных системах: тиреоидной, мелатониновой, нейротрофической, СТГ–ИФР и др.

При этом важно, что сохранность симпатоадреналовой системы, оцениваемая по уровням норадреналина, имела прогностически положительный эффект (так, ответ на КОП положительно коррелировал с уровнями норадреналина ( $\rho = 0,29$ ), который в свою очередь отрицательно коррелировал с VLF, % ( $\rho = -0,47$ ), подтверждая нецелесообразность подключения центрального контура регуляции при сохранности функционирования САС, и утреннего мелатонина ( $\rho = -0,27$ ), отражая угнетающее влияние десинхроноза на неё.

Из патогенетических аспектов формирования задержки роста у институализированных детей наиболее вероятной 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 (подтверждается асимпатотоническим типом вегетативной реактивности) и ГГН системы (подтверждается значимо сниженным выбросом кортизола на стрессор [299]), а также средняя продолжительность институционализации у детей, вошедших в наше исследование (медиана – 1,6 года) и данные о критичности данного периода институционализации для обратимости возникших изменений [13; 351; 352], 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 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 [76], так и задействующих абилитационно-реабилитационные возможности домов ребенка. Учитывая, что в структуре деятельности домов ребенка 50–70 % всего объема работы занимает медицинская реабилитация [390], 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 группе 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 вегетативной реактивности и уровня тревожности) музыкотерапию и изменение объема и содержания визуального контента;

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 количества продуктов с высоким инсулярным индексом и 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, представленных в Методических рекомендациях МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» [556]) – в течение 28 дней;
- нейрометаболическую терапию: глицин (в случае избыточной активности симпатического звена ВНС, сочетавшейся с повышенной тревожностью и нарушением засыпания) – в течение 14 дней; гопантеновую кислоту – в течение 28 дней.

– комплекс магния и витамина В6 (при подтверждении гипомagneмии) – в течение 28 дней.

Эффективность сформированного комплекса подтверждена восстановлением функциональной активности регуляторных систем, клинически (догоняющими темпами физического и нервно-психического развития, улучшением психоэмоционального состояния детей), а также улучшением качества жизни воспитанников домов ребенка, оцененных по опросникам PedsQL и KiddyKINDL. Побочных эффектов и неблагоприятных реакций при проведении КДАРМ не отмечено.

Оценивая изменения, произошедшие в регуляторных системах, следует прежде всего отметить значимое восстановление циркадной ритмичности синтеза мелатонина и кортизола. Так, показатели утреннего мелатонина значительно 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 адренокортикотропного гормона гипофиза ( $p = 0,0003$ ).

Восстановление показателей ГГН и САС повлияло на баланс гомонов гипоталамико-гипофизарно-тиреоидной оси: содержание общего трийодтиронина значительно увеличилось ( $p < 0,001$ ), а тироксина – снизилось ( $p < 0,001$ ), что предопределило и значимое снижение соотношения Т4/Т3 ( $p < 0,001$ ). В свою очередь, по закону обратной связи, 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 значительно 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 ( $p < 0,001$ ) при уровне в группе сравнения  $128,81 \pm 82,85$  [Me = 114,0; 74,3–154,58] пг/мл ( $p < 0,001$ ). В группе сравнения уровень этого нейротрофина также вырос ( $p = 0,02$ ), что связано с началом подготовки детей к переводу в дом ребенка и активизацией работы педагогического персонала в этом возрасте.

Также произошло восстановление баланса соматотропной оси: содержание ИФР-1 снизилось на уровне тенденции ( $p = 0,06$ ), но было значимо ниже ( $p = 0,03$ ), чем в группе сравнения; концентрация гормона роста, напротив возросла ( $p = 0,001$ ), в то время как в группе сравнения также отмечалось смещение распределения этого гормона в бóльшую сторону ( $p = 0,02$ ). Однонаправленные по знаку изменения уровней СТГ в группах основной и сравнения были более выраженными в группе детей, получавших КДАРМ ( $p = 0,02$ ) и, учитывая разнонаправленность изменений ИФР-1, их следует по-разному трактовать: как ответ на вмешательство в основной группе детей и как попытку преодолеть заблокированную высокими уровнями кортизола и дефицитом тиреоидных гормонов активность соматомединов в тканях.

Восстановление работы вегетативной нервной системы проявилось в снижении амплитуды моды ( $p = 0,03$ ) и вариационного размаха ( $p = 0,0006$ ) в основной группе, которые не отмечены в группе сравнения ( $p = 0,49$  и  $p = 0,68$  соответственно). Также значимо 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 ( $p = 0,008$ ). Удельный вес волн высоких частот в динамике значимо не изменился.

При этом, значимо повысился показатель ВПР ( $p < 0,001$ ), свидетельствующий прежде всего о снижении вклада ПСНС в общий 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 ( $p = 0,1$ ). Индекс напряжения незначимо ( $p = 0,16$ ) вырос, что свидетельствует о восстановлении симпатической активности, в то время как в группе сравнения продолжилось падение этого показателя, что свидетельствовало об усугублении гиперпарасимпатикотонии (отличия между группами значимы на уровне  $p < 0,001$ ).

Распределение по типу регуляции сердечного ритма (по Н. А. Шлык [326]) выявило, что среди детей, получавших КДАРМ, более, чем в 2 раза увеличился удельный вес первого типа регуляции (умеренное преобладание симпатической регуляции сердечного ритма): с 16,13 % ( $n = 10$ ) до 33,87 % ( $n = 21$ ,  $p < 0,03$ ), что свидетельствует о восстановлении активности СНС.

Оценка вариантов СВД по методу Е. А. Калюжного и соавт. [422] выявило что частота нормотонии в основной группе значимо возросла (с 62,9 % до 87,1 %,  $p < 0,001$ ), вегетативной дистонии в основной группе отмечено не было.

Восстановился не только баланс между звеньями ВНС, определяемый в покое, но и функциональный резерв, определяемый при КОП: уменьшилась частота асимпатотонического типа вегетативной реактивности с 54,84 % ( $n = 34$ ) до 11,29 % ( $n = 7$ ,  $p < 0,001$ ), при этом 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 с помощью психологических методик. Общее количество проблем, оцененное с помощью теста «Сильные стороны и трудности» Р. Гудмана,

в основной группе значимо снизилось ( $p < 0,001$ ), в то время как в группе сравнения практически не изменилось. Наибольшие изменения произошли по шкалам «Проблемы с поведением» и «Проблемы со сверстниками» ( $p < 0,001$  в обоих случаях). 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, вследствие увеличения активности САС. Мы расцениваем полученный результат как благоприятный прогностический признак с точки зрения профилактики псевдоаутизма. При этом выраженность гиперактивности, также являющейся проблемой, специфичной для депривированных детей, значимо снизилась ( $p < 0,001$ ).

Изменения показателей ССТ теста подтверждаются результатами других методик. Показатель тревожности значимо снизился ( $p = 0,01$ ), ситуативная агрессивность, отражая активизацию симпатических влияний, несколько повысилась ( $p = 0,66$ ), а устойчивая, напротив, незначимо снизилась ( $p = 0,28$ ), однако, была значимо ниже, чем в группе сравнения ( $p = 0,02$ ). Такие изменения позволяют предположить, что период 6 месяцев является недостаточным для полного восстановления нарушенных психологических функций и требуется более длительное применение предлагаемой методики, расширение сроков которой может достигать всего периода пребывания ребенка в условиях институционализации (за исключением медикаментозной составляющей комплекса, который следует повторять не чаще двух раз год).

Снижение тревожности и улучшение общего психического состояния подтвердили показатели теста «Выбери нужное лицо» и результаты цветового теста (методика «Паровозик»), которые значимо снизились ( $p = 0,004$  и  $p < 0,001$  соответственно) в результате применения рассматриваемого комплекса.

Изменения регуляторных систем и психоэмоционального статуса отразились и на показателях качества сна. Снизился как суммарный показатель проблем со сном, 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 значимо вырос ( $p = 0,05$ ), превысив также уровень группы сравнения (отличия между группами значимы,  $p = 0,007$ ), что мы склонны объяснять повышением активности САС и увеличением уровней ДГЭА-сульфата, оказывающих активизирующее действие на мозг [503].

Изменения в циркадном ритме синтеза мелатонина и, особенно, увеличение его вечерних концентраций отразились на качестве засыпания: значимо снизилась оценка по шкале «Задержка наступления сна» ( $p = 0,01$ ), в то время как в группе сравнения данный показатель несколько вырос и был значимо 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 достичь 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 значимо 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 значимо 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, значимо 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 при использовании Формализованной карты. Все показатели НПР, оцененные с её помощью, значимо выросли за 6 месяцев проведения изучаемого комплекса мероприятий (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 ЧБНЛ (число больных, которых необходимо лечить), 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 в динамике z-оценки НАZ) уравнение бинарной логистической регрессии выглядит следующим образом:

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

$X_1$  – балл по шкале «Ночные пробуждения»,  $X_2$  – результат методики «Паровозик»,  $X_3$  – количество острых респираторных инфекций.

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

Для оценки нервно-психического развития адекватной с математической точки зрения и применимой клинически модели разработать не удалось, поэтому были построены нейронные сети, позволяющие прогнозировать вероятность достижения среднего балла DQ по шкалам Денверского теста не менее 90 баллов (по дихотомической шкале), а также изменение уровня DQ на 10 % и более по отношению к исходному показателю. В качестве входных параметров обе нейронные сети включали: концентрации мелатонина в утренней порции слюны и стимулированного кортизола, SDNN и соотношение BDNF/ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови.

Первая из сетей была построена по принципу многослойного персептрона с одним внутренним слоем и архитектурой 4–4–2, использовавшего алгоритм обучения BFGS (алгоритм Бройдена–Флетчера–Гольдфарба–Шанно), метод перекрестной энтропии в качестве функции поиска ошибок, Tanh – в качестве функции активации внутреннего слоя и Softmax – в качестве функции активации выходного слоя. Полученная нами нейронная сеть 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 строилась по тому же принципу и имела архитектуру многослойного персептрона 4–10–2. Использовался тот же алгоритм обучения (BFGS), в качестве функции поиска ошибок использован метод энтропии, функции активации внутреннего слоя – логистическая, функции активации выходного слоя – Softmax. Данная сеть также имела высокие показатели диагностических характеристик: диагностическая чувствительность составила 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 полученных нами моделей логистической регрессии и нейронных сетей была создана компьютерная программа, позволяющая оценить вероятность эффективности внедряемого комплекса.

Учитывая комплексность воздействия предлагаемого метода, в качестве критерия эффективности было принято изменение показателя качества жизни. Между детьми из семей и воспитанниками домов ребенка не выявлены значимые отличия по шкалам опросника PedsQL, однако, отмечен ряд отличий практически по всем шкалам опросника KiddyKINDL: более высокие показатели по уровню телесного самочувствия ( $p = 0,011$ ) и более низкие – по шкалам «Душевное самочувствие» ( $p = 0,06$ ), «Самооценка» ( $p = 0,0001$ ) и «Друзья» ( $p = 0,01$ ).

Применение комплекса дифференцированных абилитационно-реабилитационных мероприятий позволило улучшить качество жизни воспитанников домов ребенка по большинству оцениваемых показателей.

Уровень физической активности по шкале PedsQL, который значимо не отличался во всех трех группах исходно и после исследования, через 6 месяцев значимо превысил показатели 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) имели схожие изменения: выявлены достоверный рост количества баллов по вышеуказанным шкалам у детей основной группы как в динамике, так и по отношению к показателям групп сравнения и контроля через 6 месяцев (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»).

Исходя из полученных результатов, изменения показателей качества жизни, оцененные по опросникам PedsQL и KiddyKINDL, продемонстрировали эффективность предлагаемого комплекса мероприятий.

Таким образом, третий этап исследования подтвердил эффективность комплекса дифференцированных абилитационно-реабилитационных мероприятий 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 (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 значимо 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 симпатoadренальной системы. Показатель тревожности сна (6 баллов и более) рекомендуется использовать в качестве критерия сохранности функционального состояния симпатoadренальной 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» 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» 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 лет – 30–50 мг/сутки, 4–6 лет – 60–90 мг/сутки, зависящих от состояния вегетативной реактивности) в течение четырех недель; в качестве нейрометаболической терапии: при избыточной активности симпатического звена ВНС, сочетающейся 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 гопантевая кислота (по 5 мл сиропа (100 мг/мл) 2 раза в сутки) в течение 28 дней; при подтверждении гипомagneмии – магний в комплексе с витамином В6 в форме 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.

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

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные в диссертационной работе результаты изменений в регуляторных системах институализированных 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 Т3, 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 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
- BEIP – Bucharest Early Intervention Project
- BFGS – алгоритм Бройдена–Флетчера–Гольдфарба–Шанно
- CV – коэффициент вариации
- DQ – коэффициент развития
- ERA – The English and Romania Adoptees Study
- HAZ – отношение «рост к возрасту»
- HCZ – отношение «окружность головы к возрасту»
- HOMA (Homeostasis model assessment) – индекс инсулинорезистентности
- 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)
- rT3 – реверсивный T3
- rИФР – рецептор инсулиноподобного фактора роста
- SDNN – среднее квадратичное отклонение R–R
- TP – общая мощность
- VLF – волны очень низких частот
- WAZ – отношение «масса тела к возрасту»
- WHZ – отношение «масса тела к росту»
- $\Delta X$  – вариационный размах

- АКТГ – адренокортикотропный гормон
- АМо – амплитуда моды
- АТФ – аденозинтрифосфорная кислота
- ВНС – вегетативная нервная система
- ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
- ВП – вегетативный показатель
- ВПр – вегетативный показатель ритма
- ВР – вегетативная реактивность
- ВСР – вариабельность сердечного ритма
- ГАМК –  $\gamma$ -аминомасляная кислота
- ГГН – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая
- ГГТ – гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная
- ГК – глюкокортикоиды
- ГР – глюкокортикоидные рецепторы
- ГРПС – гипореактивный период стресса
- ДГЭА – дегидроэпиандростерон
- ДИ – доверительный интервал
- ДР – дети из домов ребенка
- ДС – дети из семей
- ЗВУР – задержка внутриутробного развития
- ИАП – индекса активации подкорковых нервных центров
- ИАПЦ (Index of Subcortical Center Activity, ISCA) – индекса активации  
подкорковых нервных центров
- ИВР – индекс вегетативного равновесия
- ИН – индекс напряжения
- ИТ – индекс тревожности
- ИЦ – индекс централизации
- ИФР – инсулиноподобный фактор роста
- КДАРМ – комплекс дифференцированных абилитационно-реабилитационных  
мероприятий

КЖ – качество жизни

КИГ – кардиоинтервалография

КОП – клиноортостатическая проба

КРГ – кортикотропин-рилизинг-гормон

Мо – мода

МР – минералокортикоидные рецепторы

НПР – нервно-психическое развития

НСЕ – нейронспецифическая енолаза

ОАГА – отягощенный акушерско-гинекологический анамнез

ОГ – окружность головы

ОГ–ГС – отличия между основной группой и группой сравнения

ОРИ – острое респираторное заболевание

ОШ – отношение шансов

ПАПР – показатель адекватности процессов регуляции

ПВЯ – перивентрикулярное ядро

ПСНС – парасимпатический отдел вегетативной нервной системы

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

САС – симпатoadреналовая система

СВД – синдром вегетативной дисфункции

СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности

СНС – симпатический отдел вегетативной нервной системы

ССТ – опросник «Сильные стороны и трудности»

СТГ – соматотропный гормон

Т3 – трийодтиронин

Т4 – тироксин

ТТГ – тиреотропный гормон

ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$

ФР – физическое развитие

ЦКР – центральный контур регуляции

ЭЭГ – электроэнцефалография

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Агаркова, В. В. Характеристики поведения детей с ранним опытом институционализации / В. В. Агаркова, Р. Ж. Мухамедрахимов // Вестник Санкт-Петербургского университета. Социология. – 2013. – № 4. – С. 99–108.
2. Kind-Kovács, F. The heroes' children: Rescuing the Great War's orphans / F. Kind-Kovács // J. Mod. Eur. Hist. – 2021. – Vol. 19, № 2. – P. 183–205.
3. Белокрыльцева, А. Призрение детей-сирот: исторический обзор [Электронный ресурс] / А. Белокрыльцева // Демоскоп Weekly. – 2014. – Режим доступа: <http://www.demoscope.ru/weekly/2014/0609/analit05.php> (дата обращения 22.05.2022).
4. Грибанова, Л. Найди меня, мама! Материалы в помощь журналисту / Л. Грибанова, С. Осадчук. – Москва : АНО-Студио-Диалог, 2006. – 72 с.
5. Bubolz, M. M. Family as source, user, and builder of human capital / M. M. Bubolz // J Socio-Economics 2001. – 2001. – Vol. 30. – P. 129–131.
6. Terpstra, N. Abandoned Children of the Italian Renaissance: Orphan Care in Florence and Bologna / N. Terpstra. – Johns Hopkins University Press, 2005. – 368 p.
7. Воспитательный дом в Санкт-Петербурге и Флоренции [Электронный ресурс] // История Императорского Московского Воспитательного дома, 2022. – Режим доступа: <https://betskoymfund.ru/istoriya/vospitatelnyj-dom-v-sankt-peterburge-florents/> (дата обращения 22.05.2022).
8. Carp, E. W. The History of Orphans and Orphanages in the United States / E. W. Carp // Adopt. Cult. – 2014. – Vol. 4, № 1. – P. 43–51.
9. Занозина, В. Н. Сиротство и беспризорность в России. История и современность / В. Н. Занозина, Е. М. Колосова, А. Н. Чистиков. – СПб. : Изд-во Лики России, 2008. – 304 с.
10. Дусенко, М. Е. Исторические особенности сиротства в России: сиротство как социальный феномен / М. Е. Дусенко, Л. В. Харина, Н. А. Перепёлкина // *Živaâ Psihol.* (Живая психология). – 2018. – Т. 5, № 1. – С. 55–62.

11. Кулаева, П. М. Призрение сирот в истории России: краткий экскурс / П. М. Кулаева // Скиф. Вопросы студенческой науки. – 2019. – № 5-1 (33). – С. 316–319.
12. Кожевникова, Е. И. Социальное сиротство в современной России: состояние и детерминанты / Е. И. Кожевникова // Вестник РУДН. – 2013. – № 2. – С. 41–50.
13. Institutionalisation and deinstitutionalisation of children 1: a systematic and integrative review of evidence regarding effects on development / M. H. van IJzendoorn [et al.] // *The Lancet Psychiatry*. – 2020. – Vol. 7, № 8. – P. 703–720.
14. Бессчетнова, О. В. Сиротство в России: от призрения к деинституционализации / О. В. Бессчетнова // *Социологические исследования*. – 2011. – № 11(331). – С. 102–110.
15. Phillips, C. Child Abandonment in England, 1741–1834: The Case of the London Foundling Hospital / C. Phillips // *Genealogy*. – 2019. – Vol. 3, № 3. – P. 35.
16. Groza, V. Institutionalization, behavior and international adoption: predictors of behavior problems / V. Groza, S. D. Ryan, S. J. Cash // *J. Immigr. Health*. – 2003. – Vol. 5, № 1. – P. 5–17.
17. Tulbasieva, S. Historiography of the history of social policy about the problems of orphanhood and child neglect in the 20-30 years of XX century in the modern / S. Tulbasieva // *Nor. J. Dev. Int. Sci.* – 2020. – Vol. 41, № 3. – P. 32–34.
18. История сиротства в России [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.svdeti.ru/index.php?option=com\\_k2&view=item&id=1567:siroststvo&Itemid=96&tmpl=component&print=1](http://www.svdeti.ru/index.php?option=com_k2&view=item&id=1567:siroststvo&Itemid=96&tmpl=component&print=1) (дата обращения 22.05.2010).
19. Chapin, H. D. Are institutions for infants necessary? / H. D. Chapin // *JAMA*. – 1915. – Vol. 64. – P. 1–3.
20. Spitz, R. A. Hospitalism / R. A. Spitz // *Psychoanal. Study Child*. – 1945. – Vol. 1, № 1. – P. 53–74.
21. Krieger, I. Pituitary function in the deprivation syndrome / I. Krieger, R. C. Mellinger // *J. Pediatr.* – 1971. – Vol. 79, № 2. – P. 216–225.
22. De Toni, G. [Somatic growth retardation due to deprivation of maternal care and appropriate emotional stimulation. Syndromes of “maternal deprivation” and “emotional deprivation”. (Review of recent literature)]. / G. De Toni // *Minerva Pediatr.* – 1972. – Vol. 24, № 41. – P. 2037–2040.

23. Tachibana, K. [Syndrome of emotional deprivation with growth failure] / K. Tachibana, S. Suwa // Ryoikibetsu Shokogun Shirizu. – 1993. – № 1. – P. 116–119.
24. A randomized clinical trial of home intervention for children with failure to thrive / M. M. Black [et al.] // Pediatrics. – 1995. – Vol. 95, № 6. – P. 807–814.
25. Rogol, A. D. Emotional Deprivation in Children: Growth Faltering and Reversible Hypopituitarism / A. D. Rogol // Front. Endocrinol. (Lausanne). – 2020. – Vol. 11, № 596144. – P. 1–20. doi: 10.3389/fendo.2020.596144
26. Захарова, И. Н. Failure to thrive: как расшифровать, что делать? / И. Н. Захарова, А. Н. Горяйнова, Н. В. Кухтинова // Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). – 2017. – № 4. – С. 18–23.
27. Bakwin, H. Emotional deprivation in infants / H. Bakwin // J. Pediatr. – 1949. – Vol. 35, № 4. – P. 512–521.
28. Александрова, Л. Ю. Метанаучные подходы к осмыслению проблемы речевого развития детей раннего возраста, воспитывающихся в условиях недостаточной материнской заботы / Л. Ю. Александрова, С. В. Ваторопина // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. – 2015. – Т. 5, № 88. – С. 4–7.
29. Аптикиева, Л. Р. Формирование образа и представления о семье у подростков, находящихся в условиях приюта / Л. Р. Аптикиева, А. Х. Аптикиев, М. С. Бурсакова // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2015. – Т. 7, № 182. – С. 88–93.
30. Иванова, Н. Н. Психическая депривация как фактор, обуславливающий отклонения в аффективной и когнитивной сферах развития ребенка, воспитывающегося в интернатном учреждении / Н. Н. Иванова, С. Н. Исаева // Психолого-педагогический журнал Гаудеамус. – 2006. – Т. 2, № 10. – С. 90–93.
31. Прихожан, А. М. Психология сиротства. 2-е изд. / А. М. Прихожан, Н. Н. Толстых. – 2-е изд. – СПб : Питер, 2005. – 400 с.
32. Куровский, В. Н. Материнская депривация и ее структурные компоненты / В. Н. Куровский, Г. Н. Пяткина // Вестник Томского государственного педагогического университета. – 2010. – № 10. – С. 141–144.

33. Зелинская, Д. И. Медицинские проблемы социального сиротства / Д. И. Зелинская // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 5–9.
34. Winnicott, D. W. The theory of the parent-infant relationship / D. W. Winnicott // *Int. J. Psychoanal.* – 1960. – Vol. 41. – P. 585–595.
35. Bowlby, J. Attachment and loss: Vol. 1. Attachment (2-nd ed.) / J. Bowlby. – New York, 1969. – 428 p.
36. Bakermans-Kranenburg, M. J. Earlier is better: A meta-analysis of 70 years of intervention improving cognitive development in institutionalized children / M. J. Bakermans-Kranenburg, H. M. Van IJzendoorn, F. Juffer // *Monogr. Soc. Res. Child Dev.* – 2008. – Vol. 73, № 3. – P. 279–293.
37. Skeels, H. M. A Cooperative Orphanage Research / H. M. Skeels // *J. Educ. Res.* – 1937. – Vol. 30, № 6. – P. 437–444.
38. Буторин, Г. Г. Депривация как причина нарушений психического развития в детском возрасте / Г. Г. Буторин, Л. А. Бенько // *Сибирский психологический журнал.* – 2017. – № 63. – С. 136–149.
39. Wattchow, N. Psychosocial short stature with psychosis: a case report / N. Wattchow, H. Lee, P. Brock // *Australas. Psychiatry.* – 2015. – Vol. 23, № 1. – P. 63–65.
40. Bowden, M. L. Psychosocial Dwarfism / M. L. Bowden, N. J. Hopwood // *Soc. Work Health Care.* – 1982. – Vol. 7, № 3. – P. 15–36.
41. Psychosocial dwarfism: Psychopathological aspects and putative neuroendocrine markers / A. Muñoz-Hoyos [et al.] // *Psychiatry Res.* – 2011. – Vol. 188, № 1. – P. 96–101.
42. Branding of subjects affected with genetic syndromes of severe short stature in developing countries / J. Guevara-Aguirre [et al.] // *BMJ Case Rep.* – 2020. – Vol. 13, № 2. – P. e231737. doi: 10.1136/bcr-2019-231737
43. Ярославцева, И. В. Психическая депривация в детском и подростковом возрасте: учеб. пособие / И. В. Ярославцева. – Иркутск : Изд-во ИГУ, 2014. – 190 с.
44. Лангеймер, Й. Психическая депривация в детском возрасте / Й. Лангеймер, З. Матейчек. – Прага : Авиценум, 1984. – 334 с.
45. Шипицына, Л. М. Психология детей-сирот: учебное пособие / Л. М. Шипицына. – Санкт-Петербург : Издательство СПбУ, 2005. – 628 с.

46. Deprivation-Specific Psychological Patterns: Effects of Institutional Deprivation / M. Rutter [et al.] // *Monogr. Soc. Res. Child Dev.* – 2010. – Vol. 75, № 1. – P. 1–252.
47. Inattention/Overactivity Following Early Severe Institutional Deprivation: Presentation and Associations in Early Adolescence / S. E. Stevens [et al.] // *J. Abnorm. Child Psychol.* – 2008. – Vol. 36, № 3. – P. 385–398.
48. Gunnar, M. R. A Commentary on deprivation-specific psychological patterns: Effects of institutional deprivation / M. R. Gunnar // *Monogr. Soc. Res. Child Dev.* – 2010. – Vol. 75, № 1. – P. 232–247.
49. Emotional difficulties in early adolescence following severe early deprivation: Findings from the English and Romanian adoptees study / E. Colvert [et al.] // *Dev. Psychopathol.* – 2008. – Vol. 20, № 2. – P. 547–567.
50. III. Deprivation-Specific Psychological Patterns / R. Kumsta [et al.] // *Monogr. Soc. Res. Child Dev.* – 2010. – Vol. 75, № 1. – P. 48–78.
51. Psychological Consequences of Early Global Deprivation / R. Kumsta [et al.] // *Eur. Psychol.* – 2015. – Vol. 20, № 2. – P. 138–151.
52. К вопросу об этиологии синдрома сиротства / Л. Ф. Кремнева [и др.] // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2017. – Т. 27, № 1. – С. 20–25.
53. Плаксин, В. А. Сиротство детей в России как комплексная медико-социальная проблема / В. А. Плаксин, Н. Ю. Плаксина // *Экология человека.* – 2009. – № 5. – С. 9–15.
54. Williamson, J. Families, not orphanages: working paper [Electronic resource] / J. Williamson, A. Greenberg // *Better Care Network Working Paper Series.* – 2010. – Mode of access: [https://bettercarenetwork.org/sites/default/files/FamiliesNotOrphanages\\_0.pdf](https://bettercarenetwork.org/sites/default/files/FamiliesNotOrphanages_0.pdf) (date of access: 22.05.2022).
55. Early severe institutional deprivation is associated with a persistent variant of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: clinical presentation, developmental continuities and life circumstances in the English and Romanian Adoptees study / M. Kennedy [et al.] // *J. Child Psychol. Psychiatry Allied Discip.* – 2016. – Vol. 57, № 10. – P. 1113–1125.
56. Міланова, Я. Під маскою турботи або як в Україні знову провалили реформу інтернатів для дітей [Електронний ресурс] / Я. Міланова. – 2020. – Режим доступа:



- <https://life.liga.net/istoriyi/article/pod-maskoy-zaboty-ili-kak-v-ukraine-snova-provalili-reformu-internatov-dlya-detey> (дата обращения 22.05.2022).
57. Семья, Г. В. Сравнительный анализ постинтернатной адаптации выпускников из числа детей-сирот, оставшихся без попечения родителей: двадцать лет спустя / Г. В. Семья // Психология и право. – 2021. – Т. 11, № 4. – С. 25–41.
58. Число беспризорников в России уже сопоставимо с их количеством после войны [Электронный ресурс]. – 2004. – Режим доступа: <http://linia.udm.net/news/4295> (дата обращения 22.05.2022).
59. Douglass, C. Former Foster Children in Washington and Oregon Suffer Post Traumatic Stress Disorder at Twice the Rate of U.S. War Veterans, According to New Study [Electronic resource] / C. Douglass, J. Chambers, J. Lacey. – 2005. – Mode of access: [https://familypreservationfoundation.org/pdf/Harvard\\_Alumni\\_Studies\\_NW\\_Report\\_Press\\_Release.pdf](https://familypreservationfoundation.org/pdf/Harvard_Alumni_Studies_NW_Report_Press_Release.pdf) (date of access: 07.07.2022).
60. The impact of childhood deprivation on adult neuropsychological functioning is associated with ADHD symptom persistence / D. Golm [et al.] // Psychol. Med. – 2021. – Vol. 51, № 15. – P. 2675–2684.
61. The prevalence of mental disorders among children and youth staying in residential institutions, children's homes - a review of epidemiological studies / W. Pawliczuk [et al.] // Psychiatr. Pol. – 2018. – Vol. 52, № 2. – P. 345–353.
62. Increased risk of suicidal behaviour in non-European international adoptees decreases with age - A Swedish national cohort study / A. Hjern [et al.] // EClinicalMedicine. – 2020. – Vol. 29–30. – P. 100643. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100643
63. Suicidal Ideation, Depressive Symptomatology, and Self-Concept: A Comparison Between Mexican Institutionalized and Noninstitutionalized Children / A.-M. Chavez-Hernandez [et al.] // Suicide Life-Threatening Behav. – 2018. – Vol. 48, № 2. – P. 193–198.
64. Mortality in children registered in the Finnish child welfare registry: population based study. / M. Kalland [et al.] // BMJ. – 2001. – Vol. 323, № 7306. – P. 207–208.
65. Do internationally adopted children in the Netherlands use more medication than their non-adopted peers? / J. R. van Ginkel [et al.] // Eur. J. Pediatr. – 2016. – Vol. 175, № 5. – P. 715–725.

66. Mul, D. Early Puberty in Adopted Children / D. Mul, W. Oostdijk, S. L. S. Drop // *Horm. Res. Paediatr.* – 2002. – Vol. 57, № 1–2. – P. 1–9.
67. Adolfsson, S. Early pubertal development in girls adopted from Far-Eastern countries / S. Adolfsson, O. Westphal // *Pediatr. Res.* – 1981. – Vol. 15, № 1. – P. 82–82.
68. Increased Risk of Precocious Puberty in Internationally Adopted Children in Denmark / G. Teilmann [et al.] // *Pediatrics.* – 2006. – Vol. 118, № 2. – P. e391–e399. doi: 10.1542/peds.2005-2939
69. Early Puberty in Internationally Adopted Girls: Hormonal and Clinical Markers of Puberty in 276 Girls Examined Biannually over Two Years / G. Teilmann [et al.] // *Horm. Res.* – 2009. – Vol. 72, № 4. – P. 236–246.
70. Proos, L. A. Growth & development of Indian children adopted in Sweden / L. A. Proos // *Indian J. Med. Res.* – 2009. – Vol. 130, № 5. – P. 646–650.
71. Early growth faltering in post-institutionalized youth and later anthropometric and pubertal development / B. M. Reid [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2017. – Vol. 82, № 2. – P. 278–284.
72. Vinnerljung, B. Consumption of psychotropic drugs among adults who were in societal care during their childhood—A Swedish national cohort study / B. Vinnerljung, A. Hjerm // *Nord. J. Psychiatry.* – 2014. – Vol. 68, № 8. – P. 611–619.
73. Psychosocial treatment of children in foster care: a review. / R. Racusin [et al.] // *Community Ment. Health J.* – 2005. – Vol. 41, № 2. – P. 199–221.
74. Rios, S. J. From Foster Care to College / S. J. Rios, T. S. Rocco // *Emerg. Adulthood.* – 2014. – Vol. 2, № 3. – P. 227–237.
75. Morton, B. Barriers to Post-Secondary Enrollment for Former Foster Youth / B. Morton // *Northwest J. Teach. Educ.* – 2013. – Vol. 11, № 2. – P. 44–65.
76. The effects of early social-emotional and relationship experience on the development of young orphanage children. The St. Petersburg-USA Orphanage Research Team / R. B. McCall [et al.] // *Monogr. Soc. Res. Child Dev.* – 2008. – Vol. 73, № 3. – P. 1–295.
77. Манова-Томова, В. С. Социальная адаптация детей в дошкольных учреждениях / В. С. Манова-Томова, А. Анасова-Букова. – Москва : Просвещение, 1970. – 112 с.

78. Language acquisition with limited input: Romanian institution and foster care / J. Windsor [et al.] // *J. Speech, Lang. Hear. Res.* – 2007. – Vol. 50, № 5. – P. 1365–1381.
79. Персианова, Н. Б. Особенности взаимодействия детей разного возраста в домах ребенка / Н. Б. Персианова, Р. Ж. Мухамедрахимов // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Психология.* – 2016. – Т. 6, № 4. – С. 120–129.
80. Infants' responsiveness, attachment, and indiscriminate friendliness after international adoption from institutions or foster care in China: Application of emotional availability scales to adoptive families / L. Van Den Dries [et al.] // *Dev. Psychopathol.* – 2012. – Vol. 24, № 1. – P. 49–64.
81. Буркова, А. В. Психическое развитие детей-сирот дошкольного возраста в зависимости от времени поступления в детский дом / А. В. Буркова, М. О. Крайникова // *Мир науки, культуры, образования.* – 2011. – № 1. – С. 277–280.
82. Особенности когнитивного развития детей в домах ребенка с различным социальным окружением / М. А. Колесникова [и др.] // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Психология.* – 2017. – Т. 7, № 4. – С. 365–381.
83. Бородулина, Т. В. Особенности физического и нервно-психического развития детей, воспитывающихся в условиях дома ребенка / Т. В. Бородулина // *Вопросы современной педиатрии.* – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 121–124.
84. Особенности заболеваемости и физического развития детей, оставшихся без попечения родителей и воспитывающихся в разных социальных условиях / О. М. Филькина [и др.] // *Вестник Ивановской медицинской академии.* – 2016. – Т. 21, № 2. – С. 16–19.
85. Особенности физического развития и его взаимосвязь с функциональным состоянием нейроэндокринной регуляции у детей раннего возраста, перенесших перинатальные поражения центральной нервной системы, воспитывающихся в разных условиях / Л. Н. Журавлева [и др.] // *Паллиативная медицина и реабилитация.* – 2012. – № 3. – С. 21–23.
86. Павленко, Т. Н. Медико-социальные аспекты охраны здоровья детей-сирот / Т. Н. Павленко // *Украинский морфологический альманах имени профессора В. Г. Ковешникова.* – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 91–93.

87. Лазуренко, С. Б. Анализ структуры патологических состояний новорожденных детей, приводящих к инвалидизации и их отдаленные последствия / С. Б. Лазуренко // Российский педиатрический журнал. – 2009. – № 1. – С. 49–52.
88. Prevalence and number of children living in institutional care: global, regional, and country estimates / C. Desmond [et al.] // Lancet Child Adolesc. Heal. – 2020. – Vol. 4, № 5. – P. 370–377.
89. Nar, C. Orphan Report, INSAMER Report, April 2021. / С. Нар. – Başakşehir – Istanbul : INSAMER, 2021. – 44 p.
90. Ukraine: Children Without Caregivers Risk Being Forgotten [Electronic resource]. – 2022. – Mode of access: <https://www.savethechildren.net/news/ukraine-children-without-caregivers-risk-being-forgotten> (date of access: 22.04.2022).
91. 100,000 children in Ukraine confined to Soviet-style orphanage system that resists reform [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.openingdoors.eu/100000-children-in-ukraine-confined-to-soviet-style-orphanage-system-that-resists-reform/> (date of access: 06.06.2022).
92. Сколько детей находилось в домах ребенка последние 6 лет [Электронный ресурс]. – 2021. – Режим доступа: <https://ru.slovoidilo.ua/2021/05/31/infografika/obshhestvo/skolko-detej-naxodilos-domax-rebenka-poslednie-6-let> (дата обращения 22.05.2022).
93. Руднев, Р. «Закон Димы Яковлева»: шесть лет спустя [Электронный ресурс] / Р. Руднев. – 2019. – Режим доступа: [http://rapsinews.ru/legislation\\_publication/20190319/296641788.html](http://rapsinews.ru/legislation_publication/20190319/296641788.html) (дата обращения 22.05.2022).
94. Рыбин, А. Голикова: Число сирот в России сократилось на треть за пять лет [Электронный ресурс] / А. Рыбин. – 2021. – Режим доступа: <https://rg.ru/2022/04/13/golikova-chislo-sirot-v-rossii-sokratilos-na-tret-za-piat-let.html> (дата обращения 01.08.2022).
95. Biryukova, S. Children out of Parental Care in Russia: What We Can Learn from the Statistics / S. Biryukova, O. Sinyavskaya // J. Soc. Policy Stud. – 2017. – Vol. 15, № 3. – P. 367–382.

96. Семья, материнство и детство [Электронный ресурс] / Федеральная служба государственной статистики. – Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/13807> (дата обращения 01.08.2022).
97. Около 6 тыс. детей в Донбассе стали сиротами с 2014 года [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://novorosinform.org/okolo-6-tys-detej-v-donbasse-stali-sirotami-s-2014-goda-93578.html> (дата обращения 01.08.2022).
98. В 2021 в ДНР зарегистрировали более 650 детей, оставшихся без родителей [Электронный ресурс] / Донецкое Агентство Новостей. – 2022. – Режим доступа: <https://dnr-live.ru/v-2021-v-dnr-zaregistrovali-bolee-650-detej-ostavshih-sya-bez-roditeley/> (дата обращения 01.08.2022).
99. Godfrey, K. M. Fetal programming and adult health / K. M. Godfrey, D. J. Barker // *Public Health Nutr.* – 2001. – Vol. 4, № 2b. – P. 611–624.
100. Arima, Y. Developmental origins of health and disease theory in cardiology / Y. Arima, H. Fukuoka // *J. Cardiol.* – 2020. – Vol. 76, № 1. – P. 14–17.
101. Mandy, M. Developmental Origins of Health and Disease: the relevance to developing nations / M. Mandy, M. Nyirenda // *Int. Health.* – 2018. – Vol. 10, № 2. – P. 66–70.
102. Carpinello, O. Developmental Origins of Health and Disease: The History of the Barker Hypothesis and Assisted Reproductive Technology / O. Carpinello, A. DeCherney, M. Hill // *Semin. Reprod. Med.* – 2018. – Vol. 36, 03/04. – P. 177–182.
103. Чеганова, Ю. В. Оптимизация лечебно-оздоровительной помощи детям в условиях Дома ребенка : дис. ... канд. мед. наук / Ю. В. Чеганова / ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет». – Новосибирск, 2017. – 166 с.
104. Порушення стану здоров'я вихованців інтернатного закладу раннього віку та можливості їх реабілітації / Ю. К. Ботьбот [и др.] // *Медичні перспективи.* – 2009. – Т. 14, № 1. – С. 39–45.
105. Сергиенко, Л. Ю. О негативном влиянии гестационного стресса матерей на репродуктивную систему потомков (экспериментальное исследование) / Л. Ю. Сергиенко, О. В. Картавцева, Г. М. Черевко // *Репродуктивное здоровье женщины.* – 2006. – Т. 2, № 1. – С. 17–20.

106. Maternal psychosocial stress during pregnancy alters the epigenetic signature of the glucocorticoid receptor gene promoter in their offspring: a meta-analysis / H. Palma-Gudiel [et al.] // *Epigenetics*. – 2015. – Vol. 10, № 10. – P. 893–902.
107. Harris, A. Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease / A. Harris, J. Seckl // *Horm. Behav.* – 2011. – Vol. 59, № 3. – P. 279–289.
108. Клинико-нейроиммунологическая характеристика детей, воспитывающихся в условиях дома ребенка, и пути повышения эффективности вскармливания / Е. Л. Истомина [и др.] // *Вопросы детской диетологии*. – 2007. – Т. 5, № 1. – С. 13–18.
109. Каплина, С. П. Особенности соматических и неврологических нарушений у детей, воспитывающихся в специализированных психоневрологических домах ребенка / С. П. Каплина, Н. В. Скрипченко // *Лечение и профилактика*. – 2014. – Т. 1, № 9. – С. 16–23.
110. Зрячкин, Н. И. Состояние здоровья детей в домах ребенка: эффективность вакцинопрофилактики / Н. И. Зрячкин, Т. Н. Бучкова, С. А. Хмилевская // *Российский педиатрический журнал*. – 2014. – Т. 17, № 5. – С. 15–19.
111. Либова, Е. Б. Современные особенности социального состава и здоровья воспитанников домов ребенка / Е. Б. Либова, Е. Ю. Кузнецова, Л. Н. Либерман // *Педиатр*. – 2012. – Т. 3, № 1. – С. 12–14.
112. The St. Petersburg–USA Orphanage Research Team. Characteristics of children, caregivers, and orphanages for young children in St. Petersburg, Russian Federation / The St. Petersburg–USA Orphanage Research Team // *J. Appl. Dev. Psychol.* – 2005. – Vol. 26, № 5. – P. 477–506.
113. Современные подходы реабилитации детей с ограниченными возможностями в условиях специализированного дома ребенка / Е. Ю. Кузнецова [и др.] // *Педиатр*. – 2012. – Т. 3, № 1. – С. 15–18.
114. Медико-социальные характеристики здоровья воспитанников Рязанского дома ребенка / Е. Е. Шатская [и др.] // *Наука молодых – Erud. Juvenium*. – 2019. – Т. 7, № 3. – С. 466–475.
115. Жирнов, В. А. Состояние здоровья детей с врожденными пороками развития, воспитывающихся в закрытых учреждениях [Электронный ресурс] / В. А. Жирнов,

М. В. Дмитриева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 108. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=19171> (дата обращения: 04.10.2022).

116. Associations between physical growth and general cognitive functioning in international adoptees from Eastern Europe at 30 months post-arrival / M. G. Kroupina [et al.] // *J. Neurodev. Disord.* – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 36.

117. Growth failure associated with early neglect: pilot comparison of neglected US children and international adoptees [Electronic resource] / B. S. Miller [et al.] // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 28(0), № 111–115. – Mode of access: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpem-2014-0231/html> (date of access: 22.04.2022). doi:10.1515/jpem-2014-0231

118. Васильков, А. А. Медико-социальные проблемы детей-сирот / А. А. Васильков // *Здравоохранение Российской Федерации.* – 2001. – № 1. – С. 32–33.

119. Организация профилактической и лечебной работы в домах ребенка : методические рекомендации 2-е изд. / А. А. Баранов [и др.]. – Москва : ПедиатрЪ, 2012. – 80 с.

120. Басманова, Е. Д. Состояние здоровья детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей / Е. Д. Басманова, Н. К. Перевощикова // *Российский педиатрический журнал.* – 2009. – Т. 4. – С. 51–55.

121. Нутритивный статус и характер питания детей старше года в КГБУЗ «Дом ребенка специализированный, г. Барнаул» / К. С. Казначеев [и др.] // *Материалы VI Российского форума «Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний».* – Санкт-Петербург, 2012. – С. 76–77.

122. Auxological and endocrinological features in internationally adopted children / S. Stagi [et al.] // *Ital. J. Pediatr.* – 2020. – Vol. 46, № 1. – P. 82. doi: 10.1186/s13052-020-00832-5

123. van Schaik, R. Improved general health of international adoptees, but immunization status still insufficient / R. van Schaik, T. F. Wolfs, S. P. Geelen // *Eur. J. Pediatr.* – 2009. – Vol. 168, № 9. – P. 1101–1106.

124. Боенкина, Е. А. Психологические особенности социального сиротства в истории развития данного направления / Е. А. Боенкина // Вестник Томского государственного педагогического университета. – 2013. – Т. 6, № 134. – С. 134–139.
125. Сорокина, Т. М. Социальное сиротство. Исторические аспекты / Т. М. Сорокина, С. Н. Сорокоумова, Н. А. Шамова // Вестник Мининского университета. – 2016. – Т. 1–1, № 13. – С. 15.
126. Дьячкова, М. Г. Особенности здоровья и развитие детей, воспитывающихся в домах ребенка / М. Г. Дьячкова, В. И. Макарова, Л. И. Меньшикова // Российский педиатрический журнал. – 2004. – № 3. – С. 57–58.
127. Особенности состояния здоровья и его динамики у воспитанников домов ребенка с перинатальными поражениями центральной нервной системы / О. М. Филькина [и др.] // Здоровье ребенка. – 2011. – № 2 (29). – С. 25–29.
128. Перевозчикова, Н. К. Состояние здоровья детей-сирот и возможности их реабилитации в учреждениях интернатного типа / Н. К. Перевозчикова, Е. Д. Басманова, А. Л. Айнетдинова // Российский педиатрический журнал. – 2007. – № 3. – С. 10–13.
129. Об итогах работы Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2020 году и задачах на 2021 год / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2021. – 180 с.
130. Болотников, И. Ю. Медико-социальная характеристика состояния здоровья воспитанников интернатных учреждений, оставшихся без попечения родителей / И. Ю. Болотников // Здравоохранение Российской Федерации. – 2008. – Т. 6. – С. 40–43.
131. Подходы к лечению и реабилитации часто и длительно болеющих респираторными заболеваниями детей, проживающих в доме ребенка / Е. И. Юлиш [и др.] // Здоровье ребенка. – 2010. – № 2(23). – С. 32–36.
132. Клинико-иммунологический статус детей, воспитывающихся в доме ребенка / Е. И. Юлиш [и др.] // Современная педиатрия. – 2010. – Т. 1, № 29. – С. 63–67.
133. Особенности фенотипических проявлений у детей раннего возраста, воспитывающихся в домах ребенка / О. В. Викторова [и др.] – 2005. – С. 309–310.



134. Davydova, N. O. Physical development of orphan children as a display of phenotypic adaptation / N. O. Davydova, O. V. Kvan // *Sci. Eur.* – 2017. – Vol. 14, 1(14). – P. 40–44.
135. Связь патологии нейральных структур зрительного анализатора и нейроэндокринной системы мозга [Электронный ресурс] / И. В. Рева [и др.] // *Современные проблемы науки и образования (Modern Probl. Sci. Educ.)*. – 2018. – № 6. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28222> (дата обращения 20.05.2022). doi: 10.17513/spno.28222
136. Эпидемиология нарушений состояния здоровья детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей / Н. О. Давыдова [и др.] // *Экология человека*. – 2014. – № 8. – С. 30–37.
137. Альбицкий, В. Ю. Современные подходы к изучению заболеваемости детского населения / В. Ю. Альбицкий, А. А. Модестов, Е. В. Антонова // *Российский педиатрический журнал*. – 2009. – № 4. – С. 4–8.
138. Доскин, В. А. Развитие и воспитание детей в домах ребенка / В. А. Доскин ; редкол.: В. А. Доскин, З. С. Макарова. – Москва : Владос–пресс, 2007. – 375 с.
139. Ахтямова, О. В. Особенности физического развития детей-сирот при их поступлении в дом ребенка / О. В. Ахтямова, С. Я. Волгина // *Актуальные проблемы педиатрии: материалы IX Конгресса педиатров России, 10-12 февр. 2004 г.* – Москва – 2004. – С. 33.
140. Особенности соматической патологии, физического и нервно-психического развития и их динамики у детей раннего возраста при передаче на воспитание в замещающие семьи / О. Ю. Кочерова [и др.] // *Верхневолжский медицинский журнал*. – 2013. – Т. 11, № 4. – С. 15–18.
141. Ellis, H. H. Predictors of disruptive behavior, developmental delays, anxiety, and affective symptomatology among institutionally reared Romanian children / H. H. Ellis, P. A. Fisher, S. Zaharie // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. – 2004. – Vol. 43, № 10. – P. 1283–1292.
142. Health of children adopted from the former Soviet Union and Eastern Europe. Comparison with preadoptive medical records. / L. H. Albers [et al.] // *J. Am. Med. Assoc.* – 1997. – Vol. 278, № 11. – P. 922–924.

143. Physical growth delays and stress dysregulation in stunted and non-stunted Ukrainian institution-reared children / N. A. Dobrova-Krol [et al.] // *Infant Behav. Dev.* – 2008. – Vol. 31, № 3. – P. 539–553.
144. Gabrielli, J. Associations Between Maltreatment History and Severity of Substance Use Behavior in Youth in Foster Care / J. Gabrielli, Y. Jackson, S. Brown // *Child Maltreat.* – 2016. – Vol. 21, № 4. – P. 298–307.
145. Особенности реабилитации детей раннего возраста с выраженной задержкой нервно-психического развития, воспитывающихся в доме ребенка / О. М. Филькина [и др.] // *Здоровье ребенка.* – 2013. – Т. 7, № 50. – С. 50–53.
146. Van IJzendoorn, M. H. Adoption and cognitive development: A meta-analytic comparison of adopted and nonadopted children's IQ and school performance / M. H. Van IJzendoorn, F. Juffer, C. W. K. Poelhuis // *Psychological Bulletin.* – 2005. – Vol. 131, № 2. – P. 301–316.
147. The caregiving context in institution-reared and family-reared infants and toddlers in Romania / A. T. Smyke [et al.] // *J. Child Psychol. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 48, № 2. – P. 210–218.
148. Effects of early institutionalization on the development of emotion processing: a case for relative sparing? / M. C. Moulson [et al.] // *Dev. Sci.* – 2015. – Vol. 18, № 2. – P. 298–313.
149. van IJzendoorn, M. H. IQ of Children Growing Up in Children's Homes: A Meta-Analysis on IQ Delays in Orphanages / M. H. van IJzendoorn, M. P C M Luijk, F. Juffer // *Merrill. Palmer. Q.* – 2008. – Vol. 54, № 3. – P. 341–366.
150. Why Institutions Matter: Empirical Data from Five Low- and Middle-Income Countries Indicate the Critical Role of Institutions for Orphans / C. L. Gray [et al.] // *Child Maltreatment in Residential Care.* – Cham, 2017. – P. 379–400.
151. Is sub-nutrition necessary for a poor outcome following early institutional deprivation? / E. J. S. Sonuga-Barke [et al.] // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2008. – Vol. 50, № 9. – P. 664–671.
152. Growth and associations between auxology, caregiving environment, and cognition in socially deprived Romanian children randomized to foster vs ongoing institutional

care. / D. E. Johnson [et al.] // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 2010. – Vol. 164, № 6. – P. 507–516.

153. Cognitive recovery in socially deprived young children: The Bucharest early intervention project / C. A. Nelson [et al.] // Science. – 2007. – Vol. 318, № 5858. – P. 1937–1940.

154. Особенности психического развития детей дошкольного возраста, воспитывающихся в детских домах / О. М. Филькина [и др.] // Электронный научный журнал “Системная интеграция в здравоохранении”. – 2009. – Т. 4, № 6. – С. 42–65.

155. Санникова, М. В. Психолого-педагогическое сопровождение детей младенческого и раннего возраста, воспитывающихся в доме ребенка / М. В. Санникова // Педагогическое образование в России. – 2019. – № 6. – С. 144–150.

156. Особенности психического и интеллектуального развития детей 3-7 лет, воспитывающихся в детских домах / Е. Л. Витрук [и др.] // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2008. – Т. 2, № 10. – С. 338–339.

157. Колесникова, М. А. Особенности когнитивного развития и адаптивного поведения детей в домах ребенка в РФ / М. А. Колесникова, М. А. Жукова, И. В. Овчинникова // Электронный журнал «Клиническая и специальная психология». – 2018. – Т. 7, № 2. – С. 53–69.

158. Новикова, И. В. Акустический и перцептивный анализ ранних вокализаций нормально развивающихся младенцев и детей с отягощенным анамнезом / И. В. Новикова, Е. Е. Ляксо // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 3. – 2004. – № 2. – С. 74–87.

159. Early developmental milestones and age of independent walking in orphans compared with typical home-raised infants / S. Chaibal [et al.] // Early Hum. Dev. – 2016. – Vol. 101. – P. 23–26.

160. Ильин, А. Г. Совершенствование порядка организации медицинской помощи в домах ребенка Российской Федерации / А. Г. Ильин, С. Р. Конова, С. Б. Лазуренко // Российский педиатрический журнал. – 2015. – Т. 18, № 4. – С. 56–60.

161. Children and young people with intellectual disability in residential childcare: Prevalence of mental health disorders and therapeutic interventions / A. Águila-Otero [et al.] // *Int. J. Soc. Welf.* – 2018. – Vol. 27, № 4. – P. 337–347.
162. Exploring the specific needs of an understudied group: Children with intellectual disability in residential child care / A. Sainero [et al.] // *Child. Youth Serv. Rev.* – 2013. – Vol. 35, № 9. – P. 1393–1399.
163. Breaking the silence on special needs children in foster care: The diversity of children in foster care, carers and processes / N. Fuentes-Peláez [et al.] // *Child. Soc.* – 2022. – Vol. 36, № 2. – P. 183–200.
164. Присяжная, Н. В. Дети-сироты: постинтернатное жизнеустройство / Н. В. Присяжная // *Социологические исследования.* – 2007. – Т. 11, № 283. – С. 54–63.
165. Соломатина, Г. Н. Психологические барьеры, возникающие в патронатной семье в период адаптации / Г. Н. Соломатина // *Вопросы психологии.* – 2008. – № 3. – С. 155–160.
166. Linear Growth and Child Development in Low- and Middle-Income Countries: A Meta-Analysis / C. R. Sudfeld [et al.] // *Pediatrics.* – 2015. – Vol. 135, № 5. – P. e1266–e1275.
167. Детское питание: руководство для врачей / редкол.: В. А. Тутельян, И. Я. Конь. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2009. – 952 с.
168. WHO child growth standards : length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age : methods and development – Geneva : World Health Organization Press, 2006. – 336 p.
169. Социальное сиротство и нарушение физического развития детей: связь с адаптацией в условиях дома ребенка / Д. В. Райский [и др.] // *Астраханский медицинский журнал.* – 2015. – № 4. – С. 349–353.
170. Systemic inflammation, growth factors, and linear growth in the setting of infection and malnutrition / M. D. DeBoer [et al.] // *Nutrition.* – 2017. – Vol. 33. – P. 248–253.
171. Prevalence of iron deficiency in 12-mo-old infants from 11 European areas and influence of dietary factors on iron status (Euro-Growth study) / C. Male [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2001. – Vol. 90, № 5. – P. 492–498.

172. Predictors of Developmental Status in Young Children Living in Institutional Care in Kazakhstan / M. G. Kroupina [et al.] // *Matern. Child Health J.* – 2015. – Vol. 19, № 6. – P. 1408–1416.
173. Blizzard, R. M. Psychosocial short stature / R. M. Blizzard // *Pediatric endocrinology* / ed. F. Lifshitz. – New York, 1990. – P. 77–91.
174. Johnson, D. E. Long-Term Medical Issues in International Adoptees / D. E. Johnson // *Pediatr. Ann.* – 2000. – Vol. 29, № 4. – P. 234–241.
175. Blunted ACTH and Cortisol Responses to Systemic Injection of Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) in Fibromyalgia / W. Riedel [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2002. – Vol. 966, № 1. – P. 483–490.
176. McCarthy, T. L. Cortisol inhibits the synthesis of insulin-like growth factor-I in skeletal cells / T. L. McCarthy, M. Centrella, E. Canalis // *Endocrinology.* – 1990. – Vol. 126, № 3. – P. 1569–1575.
177. Cortisol Inhibits the Synthesis of Insulin-like Growth Factor-binding Protein-5 in Bone Cell Cultures by Transcriptional Mechanisms / B. Gabbitas [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1996. – Vol. 271, № 15. – P. 9033–9038.
178. Growth Hormone(s), Testosterone, Insulin-Like Growth Factors, and Cortisol: Roles and Integration for Cellular Development and Growth With Exercise [Electronic resource] / W. J. Kraemer [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2020. – Vol. 11, 33. – Mode of access: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2020.00033/full> (date of access: 11.10.2022).
179. Rydzziel, S. Cortisol represses insulin-like growth factor II receptor transcription in skeletal cell cultures / S. Rydzziel // *Endocrinology.* – 1995. – Vol. 136, № 10. – P. 4254–4260.
180. Regulation of the IGF System by Glucocorticoids / G. Dell [et al.] // *Zoolog. Sci.* – 1999. – Vol. 16, № 3. – P. 377–385.
181. Castells, S. Permanent Panhypopituitarism Associated With Maternal Deprivation / S. Castells // *Am. J. Dis. Child.* – 1975. – Vol. 129, № 1. – P. 128.

182. Комплексная оценка состояния кишечного и носоглоточного микробиоценозов у воспитанников дома ребенка / У. М. Немченко [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т. 61, № 8. – С. 508–512.
183. Изучение состояния микробиоценоза кишечника у детей - социальных сирот и коррекция его нарушений / Ю. С. Чечет [и др.] // Биомедицинский журнал МЕДЛАЙН.РУ. – 2007. – Т. 8, № 4. – С. 30–40.
184. Инфицированность и состояние микробиоценоза кишечника у детей - социальных сирот / Е. М. Малкова [и др.] // Детские инфекции. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 74–76.
185. Hritcu, L. Intranigral lipopolysaccharide induced anxiety and depression by altered BDNF mRNA expression in rat hippocampus / L. Hritcu, L. D. Gorgan // Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry. – 2014. – Vol. 51. – P. 126–132.
186. Numakawa, T. Actions of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Glucocorticoid Stress in Neurogenesis / T. Numakawa, H. Odaka, N. Adachi // Int. J. Mol. Sci. – 2017. – Vol. 18, № 11. – P. 2312-2327.
187. Short and tall stature: a new paradigm emerges / J. Baron [et al.] // Nat. Rev. Endocrinol. – 2015. – Vol. 11, № 12. – P. 735–746.
188. Infants and young children in orphanages: one view from pediatrics and child psychiatry / D. A. Frank [et al.] // Pediatrics. – 1996. – Vol. 97, № 4. – P. 569–78.
189. Kuhn, C. M. Responses to maternal separation: mechanisms and mediators / C. M. Kuhn, S. M. Schanberg // Int. J. Dev. Neurosci. – 1998. – Vol. 16, № 3–4. – P. 261–270.
190. Kim, T. I. Multisensory intervention improves physical growth and illness rates in Korean orphaned newborn infants / T. I. Kim, Y. H. Shin, R. C. White-Traut // Res. Nurs. Health. – 2003. – Vol. 26, № 6. – P. 424–433.
191. Miller, L. C. The Growth of Children in Institutions / L. C. Miller // Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease. – New York, NY, 2012. – P. 709–720.
192. Ranabir, S. Stress and hormones / S. Ranabir, K. Reetu // Indian J. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 15, № 1. – P. 18.

193. A new stress-related syndrome of growth failure and hyperphagia in children, associated with reversibility of growth-hormone insufficiency / D. Skuse [et al.] // *Lancet*. – 1996. – Vol. 348, № 9024. – P. 353–358.
194. Effect of Human Growth Hormone Treatment for 1 to 7 Years on Growth of 100 Children, with Growth Hormone Deficiency, Low Birthweight, Inherited Smallness, Turner's Syndrome, and Other Complaints / J. M. Tanner [et al.] // *Arch. Dis. Child*. – 1971. – Vol. 46, № 250. – P. 745–782.
195. Juffer, F. Pairing attachment theory and social learning theory in video-feedback intervention to promote positive parenting / F. Juffer, M. J. Bakermans-Kranenburg, M. H. van IJzendoorn // *Curr. Opin. Psychol.* – 2017. – Vol. 15. – P. 189–194.
196. Gardner, F. Transporting Evidence-Based Parenting Programs for Child Problem Behavior (Age 3–10) Between Countries: Systematic Review and Meta-Analysis / F. Gardner, P. Montgomery, W. Knerr // *J. Clin. Child Adolesc. Psychol.* – 2016. – Vol. 45, № 6. – P. 749–762.
197. Parenting Programs for the Prevention of Child Physical Abuse Recurrence: A Systematic Review and Meta-Analysis / K. Vlahovicova [et al.] // *Clin. Child Fam. Psychol. Rev.* – 2017. – Vol. 20, № 3. – P. 351–365.
198. Schrader-McMillan, A. Improving the effectiveness of the child protection system: a review of the literature / A. Schrader-McMillan, J. Barlow. – London : UK: Early Intervention Foundation, 2017. – 172 p.
199. The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism moderates early deprivation effects on attention problems / M. R. Gunnar [et al.] // *Dev. Psychopathol.* – 2012. – Vol. 24, № 4. – P. 1215–1223.
200. Genetic sensitivity to the caregiving context: the influence of 5HTTLPR and BDNF val66met on indiscriminate social behavior / S. S. Drury [et al.] // *Physiol. Behav.* – 2012. – Vol. 106, № 5. – P. 728–735.
201. Institutionalization and indiscriminate social behavior: Differential-susceptibility versus diathesis-stress models for the 5-HTTLPR and BDNF genotypes / A. R. Mesquita [et al.] // *Physiol. Behav.* – 2015. – Vol. 152. – P. 85–91.

202. Зеличенко, Л. И. Стресс и патология. Методическая разработка для самостоятельной работы студентов лечебного и педиатрического факультетов / Л. И. Зеличенко, Г. В. Порядин ; под ред. Г. В. Порядин. – Москва : Российский государственный медицинский университет, 2009. – 23 с.
203. Стресс, кортикостероидные повреждения гиппокампа и нервно-психическая патология / А. А. Должиков [и др.] // Курский Научно-Практический Вестник «Человек И Его Здоровье». – 2017. – № 2. – С. 98–105.
204. Кашкалда, Д. А. Эмоциональный стресс и показатели стресс-регулирующих систем у детей и подростков из зоны проведения Операции объединенных сил / Д. А. Кашкалда, И. С. Лебедь – 2018. – Т. 4277. – С. 38–42.
205. Неудахин, Е. В. Хронический стресс в общей патологии у детей (лекция) [Электронный ресурс] / Е. В. Неудахин. – 2014. – Режим доступа: [http://nrcmed.ru/wp-content/uploads/2014/08/lecture\\_neudahin1.pdf](http://nrcmed.ru/wp-content/uploads/2014/08/lecture_neudahin1.pdf) (дата обращения 22.07.2016).
206. Fairchild, G. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Function in Children and Adults with Severe Antisocial Behavior and the Impact of Early Adversity / G. Fairchild, E. Baker, S. Eaton // *Curr. Psychiatry Rep.* – 2018. – Vol. 20, № 10. – P. 84.
207. Social deprivation and the HPA axis in early development / K. J. Koss [et al.] // *Psychoneuroendocrinology.* – 2014. – Vol. 50. – P. 1–13.
208. Hunter, A. L. Altered stress responses in children exposed to early adversity: A systematic review of salivary cortisol studies / A. L. Hunter, H. Minnis, P. Wilson // *Stress.* – 2011. – Vol. 14, № 6. – P. 614–626.
209. Hosseini-Kamkar, N. The differential calibration of the HPA axis as a function of trauma versus adversity: A systematic review and p-curve meta-analyses / N. Hosseini-Kamkar, C. Lowe, J. B. Morton // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2021. – Vol. 127. – P. 54–135.
210. HPA stability for children in foster care: Mental health implications and moderation by early intervention / H. K. Laurent [et al.] // *Dev. Psychobiol.* – 2014. – Vol. 56, № 6. – P. 1406-1415.



211. Pathways from early adversity to later adjustment: Tests of the additive and bidirectional effects of executive control and diurnal cortisol in early childhood / L. J. Lengua [et al.] // *Dev. Psychopathol.* – 2020. – Vol. 32, № 2. – P. 545–558.
212. Яковенко, С. В. Организационные и социально-психологические особенности замещающих семей для детей, оставшихся без попечения родителей / С. В. Яковенко, Е. В. Змановская // *Вестн. Томского гос. пед. ун-та (Tomsk State Pedagog. Univ. Bull.)* – 2011. – Т. 12, № 114. – С. 218–221.
213. Шахманова, А. Ш. Особенности педагогического сопровождения детей-сирот и детей, оставшихся без попечения / А. Ш. Шахманова // *Сборник материалов Ежегодной международной научно-практической конференции «Воспитание и обучение детей младшего возраста».* – М. : Издательство "МОЗАИКА-СИНТЕЗ", 2014. – Т. 2. – С. 101.
214. Prolonged Maternal Separation Induces the Depression-Like Behavior Susceptibility to Chronic Unpredictable Mild Stress Exposure in Mice / Y. Bian [et al.] // *Biomed Res. Int.* – 2021. – Vol. 2021, Art. 6681397. – P. 1–11. doi: 10.1155/2021/6681397
215. Эрикссон, Э. Г. Детство и общество / пер с англ; науч. ред. А. А. Алексеева / Э. Г. Эрикссон. – СПб., 2000. – 415 с.
216. Виноградов, В. В. Стресс и патология / В. В. Виноградов. – Минск : Издательский дом “Белорусская наука”, 2007. – 440 с.
217. Трушкина, С. В. Стресс и его последствия у детей первых лет жизни / С. В. Трушкина // *Современное дошкольное образование. Теория и практика.* – 2018. – Т. 3, № 85. – С. 24–31.
218. McEwen, B. S. Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress / B. S. McEwen // *Chronic Stress.* – 2017. – Vol. 1. – P. 247054701769232. doi: 10.1177/2470547017692328
219. Oster, H. The interplay between stress, circadian clocks, and energy metabolism / H. Oster // *J. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 247, № 1. – P. R13–R25. doi: 10.1530/JOE-20-0124

220. Selective Blockade of the Mineralocorticoid Receptor Impairs Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Expression of Habituation / M. A. Cole [et al.] // *J. Neuroendocrinol.* – 2001. – Vol. 12, № 10. – P. 1034–1042.
221. Reul, J. M. Two Receptor Systems for Corticosterone in Rat Brain: Microdistribution and Differential Occupation / J. M. Reul, E. R. de Kloet // *Endocrinology.* – 1985. – Vol. 117, № 6. – P. 2505–2511.
222. de Kloet, E. R. Stress and the brain: from adaptation to disease / E. R. de Kloet, M. Joëls, F. Holsboer // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2005. – Vol. 6, № 6. – P. 463–475.
223. A new model for the HPA axis explains dysregulation of stress hormones on the timescale of weeks / O. Karin [et al.] // *Mol. Syst. Biol.* – 2020. – Vol. 16, № 7. – P. e9510. doi: 10.15252/msb.20209510
224. Health risk behaviours and allostatic load: A systematic review / B. Suvarna [et al.] // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2020. – Vol. 108. – P. 694–711.
225. Cardiovascular reactivity, stress, and physical activity [Electronic resource] / C.-J. Huang [et al.] // *Front. Physiol.* – 2013. – Vol. 4. – Art. 314. – Mode of access: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2013.00314/abstract> (date of access: 11.11.2022). doi: 10.3389/fphys.2013.00314
226. Swaab, D. F. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration / D. F. Swaab, A.-M. Bao, P. J. Lucassen // *Ageing Res. Rev.* – 2005. – Vol. 4, № 2. – P. 141–194.
227. Bao, A.-M. The stress system in depression and neurodegeneration: Focus on the human hypothalamus / A.-M. Bao, G. Meynen, D. F. Swaab // *Brain Res. Rev.* – 2008. – Vol. 57, № 2. – P. 531–553.
228. van Bodegom, M. Modulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis by Early Life Stress Exposure [Electronic resource] / M. van Bodegom, J. R. Homberg, M. J. A. G. Henckens // *Front. Cell. Neurosci.* – 2017. – Vol. 11, Art. 87. – Mode of access: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2017.00087/full> (date of access: 11.10.2022). doi: 10.3389/fncel.2017.00087

229. Sapolsky, R. Maturation of the adrenocortical stress response: Neuroendocrine control mechanisms and the stress hyporesponsive period / R. Sapolsky, M. Meaney // *Brain Res.* – 1986. – Vol. 396, № 1. – P. 65–76.
230. Cortisol reactivity in young infants / J. Jansen [et al.] // *Psychoneuroendocrinology.* – 2010. – Vol. 35, № 3. – P. 329–338.
231. Gunnar, M. R. Stressor paradigms in developmental studies: What does and does not work to produce mean increases in salivary cortisol / M. R. Gunnar, N. M. Talge, A. Herrera // *Psychoneuroendocrinology.* – 2009. – Vol. 34, № 7. – P. 953–967.
232. Morning-to-Afternoon Increases in Cortisol Concentrations for Infants and Toddlers at Child Care: Age Differences and Behavioral Correlates / S. E. Watamura [et al.] // *Child Dev.* – 2003. – Vol. 74, № 4. – P. 1006–1020.
233. de Assis, G. G. BDNF and Cortisol integrative system – Plasticity vs. degeneration: Implications of the Val66Met polymorphism / G. G. de Assis, E. V. Gasanov // *Front. Neuroendocrinol.* – 2019. – Vol. 55. – P. 100784. doi: 10.1016/j.yfrne.2019.100784
234. Glucocorticoid Prevents Brain-Derived Neurotrophic Factor-Mediated Maturation of Synaptic Function in Developing Hippocampal Neurons through Reduction in the Activity of Mitogen-Activated Protein Kinase / E. Kumamaru [et al.] // *Mol. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 22, № 3. – P. 546–558.
235. Effects of therapeutic interventions for foster children on behavioral problems, caregiver attachment, and stress regulatory neural systems / P. A. Fisher [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2006. – Vol. 1094. – P. 215–225.
236. Maternal licking regulates hippocampal glucocorticoid receptor transcription through a thyroid hormone-serotonin-NGFI-A signalling cascade. / I. C. Hellstrom [et al.] // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* – 2012. – Vol. 367, № 1601. – P. 2495–2510.
237. Maternal Programming of Glucocorticoid Receptor Expression and HPA Responses to Stress Through DNA Methylation in the Rat / M. J. Meaney [et al.] // *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology.* – Boston, MA, 2007. – P. 595–617.
238. Epigenetic Mechanisms for the Early Environmental Regulation of Hippocampal Glucocorticoid Receptor Gene Expression in Rodents and Humans / T. Y. Zhang [et al.] // *Neuropsychopharmacology.* – 2013. – Vol. 38, № 1. – P. 111–123.

239. Epigenetic modification of the oxytocin and glucocorticoid receptor genes is linked to attachment avoidance in young adults / T. Ein-Dor [et al.] // *Attach. Hum. Dev.* – 2018. – Vol. 20, № 4. – P. 439–454.
240. Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in adults with a history of childhood maltreatment: a link with the severity and type of trauma / N. Perroud [et al.] // *Transl. Psychiatry.* – 2011. – Vol. 1, № 12. – P. e59–e59. doi: 10.1038/tp.2011.60
241. A systematic review of childhood maltreatment and DNA methylation: candidate gene and epigenome-wide approaches / S. H. Parade [et al.] // *Transl. Psychiatry.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 134. doi: 10.1038/s41398-021-01207-y
242. Misra, P. What DNA methylation modifications and/or genetic variations interact with childhood maltreatment in the development of depression: A systematic review / P. Misra, S. Liu, X. Meng // *J. Affect. Disord.* – 2019. – Vol. 252. – P. 325–333.
243. Cecil, C. A. M. Childhood maltreatment and DNA methylation: A systematic review / C. A. M. Cecil, Y. Zhang, T. Nolte // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2020. – Vol. 112. – P. 392–409.
244. Sumner, M. M. Young Children’s Full-Day Patterns of Cortisol Production on Child Care Days [Electronic resource] / M. M. Sumner, K. Bernard, M. Dozier // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2010. – Vol. 164, № 6. – P. 567-71. – Mode of access: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpediatrics.2010.85> (date of access: 11.10.2022). doi: 10.1001/archpediatrics.2010.85
245. Toddlers’ diurnal cortisol levels affected by out-of-home, center-based childcare and at-home, guardian-supervised childcare: comparison between different caregiving contexts / K. Tervahartiala [et al.] // *Eur. Child Adolesc. Psychiatry.* – 2020. – Vol. 29, № 9. – P. 1217–1229.
246. The Functional and Clinical Significance of the 24-Hour Rhythm of Circulating Glucocorticoids / H. Oster [et al.] // *Endocr. Rev.* – 2017. – Vol. 38, № 1. – P. 3–45.
247. Gonadal hormones modulate the HPA-axis and the SNS in response to psychosocial stress / E. Barel [et al.] // *J. Neurosci. Res.* – 2018. – Vol. 96, № 8. – P. 1388–1397.

248. Maric, N. P. Pharmacological modulation of HPA axis in depression - new avenues for potential therapeutic benefits. / N. P. Maric, M. Adzic // *Psychiatr. Danub.* – 2013. – Vol. 25, № 3. – P. 299–305.
249. Lopresti, A. L. Modulation of the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis by plants and phytonutrients: a systematic review of human trials / A. L. Lopresti, S. J. Smith, P. D. Drummond // *Nutr. Neurosci.* – 2021. – P. 1–27.
250. The epigenetics of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in fetal development / Y. H. A. Montenegro [et al.] // *Ann. Hum. Genet.* – 2019. – Vol. 83, № 4. – P. 195–213.
251. Meaney, M. J. Epigenetic mechanisms of perinatal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal function and health / M. J. Meaney, M. Szyf, J. R. Seckl // *Trends Mol. Med.* – 2007. – Vol. 13, № 7. – P. 269–277.
252. Jacobson, S. W. Effects of prenatal alcohol and cocaine exposure on infant cortisol levels / S. W. Jacobson, J. T. Bihun, L. M. Chiodo // *Dev. Psychopathol.* – 1999. – Vol. 11, № 2. – P. 195–208.
253. Haley, D. W. Infant Stress Reactivity and Prenatal Alcohol Exposure / D. W. Haley, N. S. Handmaker, J. Lowe // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2006. – Vol. 30, № 12. – P. 2055–2064.
254. The association between prenatal exposure to cigarettes and cortisol reactivity and regulation in 7-month-old infants / P. Schuetze [et al.] // *Dev. Psychobiol.* – 2008. – Vol. 50, № 8. – P. 819–834.
255. Magnano, C. L. Differences in salivary cortisol levels in cocaine-exposed and noncocaine-exposed NICU infants / C. L. Magnano, J. M. Gardner, B. Z. Karmel // *Dev. Psychobiol.* – 1992. – Vol. 25, № 2. – P. 93–103.
256. Ramsay, D. S. Effect of Prenatal Alcohol and Cigarette Exposure on Two- and Six-Month-Old Infants' Adrenocortical Reactivity to Stress / D. S. Ramsay, M. I. Bendersky, M. Lewis // *J. Pediatr. Psychol.* – 1996. – Vol. 21, № 6. – P. 833–840.
257. Prenatal Alcohol Exposure Alters Biobehavioral Reactivity to Pain in Newborns / T. F. Oberlander [et al.] // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2010. – Vol. 34, № 4. – P. 681–692.

258. The association between prenatal alcohol consumption and preschool child stress system disturbance / J. Grimm [et al.] // *Dev. Psychobiol.* – 2021. – Vol. 63, № 4. – P. 687–697.
259. Effects of a Psychosocial Family-Based Preventive Intervention on Cortisol Response to a Social Challenge in Preschoolers at High Risk for Antisocial Behavior / L. M. Brotman [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 64, № 10. – P. 1172–1179.
260. Haller, J. Normal and abnormal aggression: human disorders and novel laboratory models / J. Haller, M. R. Kruk // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2006. – Vol. 30, № 3. – P. 292–303.
261. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in sexually abused girls. / M. D. De Bellis [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1994. – Vol. 78, № 2. – P. 249–255.
262. Altered Pituitary-Adrenal Axis Responses to Provocative Challenge Tests in Adult Survivors of Childhood Abuse / C. Heim [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 158, № 4. – P. 575–581.
263. Miao, Z. The Relationships Between Stress, Mental Disorders, and Epigenetic Regulation of BDNF / Z. Miao, Y. Wang, Z. Sun // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21(4). Art. 1375 – P. 1–20. doi: 10.3390/ijms21041375
264. Dubner, A. E. Sexually and physically abused foster care children and posttraumatic stress disorder / A. E. Dubner, R. W. Motta // *J. Consult. Clin. Psychol.* – 1999. – Vol. 67, № 3. – P. 367–373.
265. Combined neonatal stress and young-adult glucocorticoid stimulation in rats reduce BDNF expression in hippocampus: Effects on learning and memory / K. H. C. Choy [et al.] // *Hippocampus.* – 2008. – Vol. 18, № 7. – P. 655–667.
266. Low Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor and Childhood Physical Neglect Are Associated with Verbal Memory Impairment in Major Depression—A Preliminary Report / R. Grassi-Oliveira [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 64, № 4. – P. 281–285.
267. Telomere length and early severe social deprivation: linking early adversity and cellular aging / S. S. Drury [et al.] // *Mol. Psychiatry.* – 2012. – Vol. 17, № 7. – P. 719–727.

268. Berens, A. E. The science of early adversity: Is there a role for large institutions in the care of vulnerable children? / A. E. Berens, C. A. Nelson // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386, № 9991. – P. 388–398.
269. Postadoption parenting and socioemotional development in postinstitutionalized children / M. C. Garvin [et al.] // *Dev. Psychopathol.* – 2012. – Vol. 24, № 1. – P. 35–48.
270. Early experience in humans is associated with changes in neuropeptides critical for regulating social behavior / A. B. W. Fries [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2005. – Vol. 102, № 47. – P. 17237–17240.
271. Gothard, K. M. The role of the amygdala in processing social and affective touch / K. M. Gothard, A. J. Fuglevand // *Curr. Opin. Behav. Sci.* – 2022. – Vol. 43. – P. 46–53.
272. ADHD Symptoms in Post-Institutionalized Children Are Partially Mediated by Altered Frontal EEG Asymmetry / T. I. Frenkel [et al.] // *J. Abnorm. Child Psychol.* – 2017. – Vol. 45, № 5. – P. 857–869.
273. Особенности фронто-париетального градиента и межполушарной асимметрии электроэнцефалограммы у детей-сирот в раннем возрасте / А. А. Михайлова [и др.] // *Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского*. – 2017. – Т. 3, № 69. – С. 166–173.
274. Duration of early adversity and structural brain development in post-institutionalized adolescents / A. S. Hodel [et al.] // *Neuroimage*. – 2015. – Vol. 105. – P. 112–119.
275. Widespread Reductions in Cortical Thickness Following Severe Early-Life Deprivation: A Neurodevelopmental Pathway to Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder / K. A. McLaughlin [et al.] // *Biol. Psychiatry*. – 2014. – Vol. 76, № 8. – P. 629–638.
276. Altered Water Diffusivity in Cortical Association Tracts in Children with Early Deprivation Identified with Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) / R. M. Govindan [et al.] // *Cereb. Cortex*. – 2010. – Vol. 20, № 3. – P. 561–569.
277. Local Brain Functional Activity Following Early Deprivation: A Study of Postinstitutionalized Romanian Orphans / H. T. Chugani [et al.] // *Neuroimage*. – 2001. – Vol. 14, № 6. – P. 1290–1301.

278. A preliminary study of medial temporal lobe function in youths with a history of caregiver deprivation and emotional neglect / F. S. Maheu [et al.] // *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* – 2010. – Vol. 10, № 1. – P. 34–49.
279. Elevated amygdala response to faces following early deprivation / N. Tottenham [et al.] // *Dev. Sci.* – 2011. – Vol. 14, № 2. – P. 190–204.
280. Tarullo, A. R. Atypical EEG power correlates with indiscriminately friendly behavior in internationally adopted children. / A. R. Tarullo, M. C. Garvin, M. R. Gunnar // *Dev. Psychol.* – 2011. – Vol. 47, № 2. – P. 417–431.
281. Timing of Intervention Affects Brain Electrical Activity in Children Exposed to Severe Psychosocial Neglect / R. E. Vanderwert [et al.] // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5, № 7. – P. e11415. doi: 10.1371/journal.pone.0011415
282. Особенности variability сердечного ритма детей возрастом 1,5–3,5 года, воспитывающихся в детском доме / А. М. Куличенко [и др.] // *Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского.* – 2016. – Т. 2(68), № 2. – С. 31–46.
283. Neurophysiological Analysis of Speech Perception in 2.5 to 3.5-Year-Old Orphans and Children Raised in a Family / V. V. Belalov [et al.] // *Neurophysiology.* – 2014. – Vol. 46, № 1. – P. 79–87.
284. Черного, Д. И. Особенности секреции кортизола у детей, воспитывающихся в домах ребенка и замещающих семьях / Д. И. Черного // *Вопросы психического здоровья детей и подростков.* – 2017. – Т. 17, № 2 (Приложение). – С. 252–253.
285. Blaisdell, K. N. Early adversity, child neglect, and stress neurobiology: From observations of impact to empirical evaluations of mechanisms / K. N. Blaisdell, A. M. Imhof, P. A. Fisher // *Int. J. Dev. Neurosci.* – 2019. – Vol. 78, № 1. – P. 139–146.
286. Krupina, N. A. Prolonged social isolation, started early in life, impairs cognitive abilities in rats depending on sex / N. A. Krupina, S. D. Shirenova, N. N. Khlebnikova // *Brain Sci.* – 2020. – Vol. 10, № 11. – P. 1–29.
287. Adoption as an intervention for institutionally reared children: HPA functioning and developmental status / M. G. Kroupina [et al.] // *Infant Behav. Dev.* – 2012. – Vol. 35, № 4. – P. 829–837.



288. A meta-analytic review of parenting interventions in foster care and adoption / N. K. Schoemaker [et al.] // *Dev. Psychopathol.* – 2020. – Vol. 32, № 3. – P. 1149–1172.
289. Early deprivation and home basal cortisol levels: A study of internationally adopted children / D. A. Kertes [et al.] // *Dev. Psychopathol.* – 2008. – Vol. 20, № 2. – P. 473–491.
290. Воробьева, Е. А. Формирование здоровья детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы, воспитывающихся в домах ребенка и детских домах, профилактика его нарушений: дис. ... д-ра мед. наук / Е. А. Воробьева / Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова». – Иваново, 2008. – 372 с.
291. Сапольски, Р. Психология стресса / Р. Сапольски. – Санкт-Петербург : Питер, 2015. – 480 с.
292. Salivary cortisol levels in children adopted from Romanian orphanages / M. R. Gunnar [et al.] // *Dev. Psychopathol.* – 2001. – Vol. 13, № 3. – P. 611–628.
293. Долотова, Н. В. Состояние здоровья детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы, воспитывающихся в домах ребенка : дис. ... канд. мед. наук / Н. В. Долотова / ГОУВПО «Ивановская государственная медицинская академия». – Иваново, 2006. – 156 с.
294. Physical exercise can reverse the deficit in fear memory induced by maternal deprivation / P. B. Mello [et al.] // *Neurobiol. Learn. Mem.* – 2009. – Vol. 92, № 3. – P. 364–369.
295. Carlson, M. Psychological and neuroendocrinological sequelae of early social deprivation in institutionalized children in Romania / M. Carlson, F. Earls // *Integr. Neurobiol. Affil.* – 1997. – Vol. 807. – P. 419–428.
296. Gunnar, M. R. Low cortisol and a flattening of expected daytime rhythm: Potential indices of risk in human development / M. R. Gunnar, D. M. Vazquez // *Dev. Psychopathol.* – 2001. – Vol. 13, № 3. – P. 515–538.
297. Gunnar, M. R. Bringing basic research on early experience and stress neurobiology to bear on preventive interventions for neglected and maltreated children / M. R. Gunnar, P. A. Fisher // *Dev. Psychopathol.* – 2006. – Vol. 18, № 03. – P. 651–677.

298. HPA axis dysregulation in adult adoptees twenty years after severe institutional deprivation in childhood / R. Kumsta [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. – 2017. – Vol. 86. – P. 196–202.
299. Fisher, P. A. Intervention effects on foster parent stress: Associations with child cortisol levels / P. A. Fisher, M. Stoolmiller // *Dev. Psychopathol.* – 2008. – Vol. 20, № 3. – P. 1003–1021.
300. Franke, H. Toxic Stress: Effects, Prevention and Treatment / H. Franke // *Children*. – 2014. – Vol. 1, № 3. – P. 390–402.
301. Foster Children's Diurnal Production of Cortisol: An Exploratory Study / M. Dozier [et al.] // *Child Maltreat.* – 2006. – Vol. 11, № 2. – P. 189–197.
302. Cicchetti, D. Psychopathology as Risk for Adolescent Substance Use Disorders: A Developmental Psychopathology Perspective / D. Cicchetti, F. A. Rogosch // *J. Clin. Child Psychol.* – 1999. – Vol. 28, № 3. – P. 355–365.
303. Morning cortisol levels in preschool-aged foster children: Differential effects of maltreatment type / J. Bruce [et al.] // *Dev. Psychobiol.* – 2009. – Vol. 51, № 1. – P. 14–23.
304. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries / R. E. Black [et al.] // *Lancet*. – 2013. – Vol. 382, № 9890. – P. 427–451.
305. Growth delay as an index of allostatic load in young children: Predictions to disinhibited social approach and diurnal cortisol activity / A. E. Johnson [et al.] // *Dev. Psychopathol.* – 2011. – Vol. 23, № 3. – P. 859–871.
306. К вопросу о факторах, влияющих на нормальный рост и развитие детей в постнатальном периоде / С. И. Исмаилов [и др.] // *Международный эндокринологический журнал*. – 2011. – № 6(38). – С. 83–88.
307. Incidence of growth lines in psychosocial dwarfs and idiopathic hypopituitarism / R. Hernandez [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 1978. – Vol. 131, № 3. – P. 477–479.
308. Саприна, Т. В. Многоуровневая система регуляции роста у детей / Т. В. Саприна, Е. Б. Кравец // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2003. – №. 1(12). – С. 59–61.
309. Effects of glucocorticoids on growth and bone mineralization / T. L. Donatti [et al.] // *J. Pediatr. (Rio. J.)*. – 2011. – Vol. 87, № 1. – P. 4–12.

310. Suchecki, D. Long-term effects of maternal deprivation on the corticosterone response to stress in rats / D. Suchecki, S. Tufik // *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* – 1997. – Vol. 273, № 4. – P. R1332–R1338. doi: 10.1152/ajpregu.1997.273.4.R1332
311. Causal effects of the early caregiving environment on development of stress response systems in children / K. A. McLaughlin [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2015. – Vol. 112, № 18. – P. 5637–5642.
312. Maternal separation in childhood and diurnal cortisol patterns in mid-life: Findings from the Whitehall II study / M. Kumari [et al.] // *Psychol. Med.* – 2013. – Vol. 43, № 3. – P. 633–643.
313. The effects of chronic stress on the human brain: From neurotoxicity, to vulnerability, to opportunity / S. J. Lupien [et al.] // *Front. Neuroendocrinol.* – 2018. – Vol. 49. – P. 91–105.
314. Variant Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism Alters Vulnerability to Stress and Response to Antidepressants / H. Yu [et al.] // *J. Neurosci.* – 2012. – Vol. 32, № 12. – P. 4092–4101.
315. Acute stress causes rapid synaptic insertion of Ca<sup>2+</sup>-permeable AMPA receptors to facilitate long-term potentiation in the hippocampus / G. Whitehead [et al.] // *Brain.* – 2013. – Vol. 136, № 12. – P. 3753–3765.
316. Licznarski, P. BDNF signaling: Harnessing stress to battle mood disorder / P. Licznarski, E. A. Jonas // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2018. – Vol. 115, № 15. – P. 3742–3744.
317. Notaras, M. Neurobiology of BDNF in fear memory, sensitivity to stress, and stress-related disorders / M. Notaras, M. van den Buuse // *Mol. Psychiatry.* – 2020. – Vol. 25, № 10. – P. 2251–2274.
318. McEwen, B. S. Glucocorticoids, depression, and mood disorders: structural remodeling in the brain / B. S. McEwen // *Metabolism.* – 2005. – Vol. 54, № 5. – P. 20–23.
319. Bennett, M. R. Stress and trauma: BDNF control of dendritic-spine formation and regression / M. R. Bennett, J. Lagopoulos // *Prog. Neurobiol.* – 2014. – Vol. 112. – P. 80–99.

320. Состояние здоровья детей-сирот в Оренбургской области / Т. Н. Павленко [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. – 2016. – № 4(277). – С. 27–30.
321. Miller, L. C. Health of Children Adopted From China / L. C. Miller, N. W. Hendrie // *Pediatrics*. – 2000. – Vol. 105, № 6. – P. e76–e76. doi: 10.1542/peds.105.6.e76
322. Особенности нервно-психического развития детей раннего возраста с последствиями перинатального поражения ЦНС, воспитывающихся в разных условиях, и его взаимосвязь с функциональным состоянием гипофиз-тиреоидной системы, перекисным окислением липидов и антиоксидантной активностью / Е. А. Воробьева [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание [Электронный ресурс]. – 2010. – № 1. – С. 13–19. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-nervno-psihicheskogo-razvitiya-detey-rannego-vozrasta-s-posledstviyami-perinatalnogo-porazheniya-tsns> (дата обращения 11.10.2022).
323. Факторы риска сохранения задержки нервно-психического развития у детей раннего возраста в первый год воспитания в замещающей семье / О. Ю. Кочерова [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2018. – № 2. – С. 33–40.
324. Moderate versus severe early life stress: Associations with stress reactivity and regulation in 10-12-year-old children / M. R. Gunnar [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. – 2009. – Vol. 34, № 1. – P. 62–75.
325. Early deprivation and autonomic nervous system functioning in post-institutionalized children / E. A. Esposito [et al.] // *Dev. Psychobiol.* – 2016. – Vol. 58, № 3. – P. 328–340.
326. Шлык, Н. И. Сердечный ритм и тип регуляции у детей, подростков и спортсменов / Н. И. Шлык. – 2009. – 259 с.
327. Autonomic control of cardiac chronotropic function in man as a function of age: assessment by power spectral analysis of heart rate variability / O. V. Korkushko [et al.] // *J. Auton. Nerv. Syst.* – 1991. – Vol. 32, № 3. – P. 191–198.
328. Особенности вегетативной регуляции у детей раннего возраста в первый год воспитания в замещающих семьях / Е. Н. Антышева [и др.] // Вестник новых медицинских технологий, электронный журнал. – 2017. – № 3. – С. 148–152.

329. Влияние материнской депривации на адаптивные способности сердечно-сосудистой системы к физической нагрузке (сообщение 1) / Д. В. Райский [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 5. – С. 70–74.
330. Кулакова, Е. В. Условия проживания, образ жизни и состояние здоровья детей, находящихся на воспитании в детских домах, и мероприятия по их оздоровлению / Е. В. Кулакова, Е. С. Богомолова // Медицинский альманах. – 2012. – Т. 3, № 22. – С. 13–17.
331. Влияние материнской депривации на адаптивные способности сердечно-сосудистой системы к физической нагрузке (сообщение 2) / Д. В. Райский [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 86–93.
332. Abou-Khadra, M. K. Sleep of children living in institutional care facilities / M. K. Abou-Khadra // Sleep Breath. – 2012. – Vol. 16, № 3. – P. 887–894.
333. Височина, І. Л. Основні механізми формування адаптаційних можливостей та підходи до корекції їх порушень у дітей-вихованців дитячих будинків: дис. ... д-ра мед. наук / І. Л. Височина / Державна Установа «Дніпропетровська Державна Медична Академія МОЗ України». – Дніпропетровськ, 2013. – 335 с.
334. Effects of maternal deprivation on melatonin production and cognition in adolescent male and female rats / N. Uysal [et al.] // Neuro Endocrinol. Lett. – 2005. – Vol. 26, № 5. – P. 555–560.
335. Melatonin production in infants / R. Tauman [et al.] // Pediatr. Neurol. – 2002. – Vol. 26, № 5. – P. 379–382.
336. Melatonin increases cell proliferation in the dentate gyrus of maternally separated rats / M.-J. Kim [et al.] // J. Pineal Res. – 2004. – Vol. 37, № 3. – P. 193–197.
337. Особенности эмоционального статуса у детей раннего возраста в зависимости от уровня нервно-психического развития и условий воспитания / Л. А. Пыхтина [и др.] // Человек и его здоровье. – 2014. – № 1. – С. 98–104.
338. Космакова, В. И. Коррекция выраженных проявлений агрессии в поведении детей, воспитывающихся в условиях специализированного дома ребенка / В. И. Космакова // Специальное образование. – 2012. – № 4. – С. 37–42.

339. Петрова, О. В. Особенности эмоциональной регуляции у детей в доме ребенка с семейным окружением : дис. ... магистра по направлению 030300 – Психология / О. В. Петрова / Санкт-Петербургский государственный университет. – СПб., 2016. – С. 112.
340. The nutritional status of individuals adopted internationally as children: A systematic review / R. Ivey [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13(1), Art. 245. – P. 1–24. doi: 10.3390/nu13010245
341. Developmental catch-up, and deficit, following adoption after severe global early privation / M. Rutter [et al.] // *J. Child Psychol. Psychiatry Allied Discip.* – 1998. – Vol. 39, № 4. – P. 465–476.
342. van IJzendoorn, M. H. Plasticity of Growth in Height, Weight, and Head Circumference: Meta-analytic Evidence of Massive Catch-up After International Adoption / M. H. van IJzendoorn, M. J. Bakermans-Kranenburg, F. Juffer // *J. Dev. Behav. Pediatr.* – 2007. – Vol. 28, № 4. – P. 334–343.
343. Sonuga-Barke, E. J. VII. Physical growth and maturation following early severe institutional deprivation: Do they mediate specific psychopathological effects? / E. J. Sonuga-Barke, W. Schlotz, M. Rutter // *Monogr. Soc. Res. Child Dev.* – 2010. – Vol. 75, № 1. – P. 143–166.
344. Chisholm, K. A Three Year Follow-up of Attachment and Indiscriminate Friendliness in Children Adopted from Romanian Orphanages / K. Chisholm // *Child Dev.* – 1998. – Vol. 69, № 4. – P. 1092–1106.
345. Severe deprivation in early childhood leads to permanent growth stunting: Longitudinal analysis of height trajectories from childhood-to-adulthood / E. J. S. Sonuga-Barke [et al.] // *Child Abuse Negl.* – 2022. – Vol. 123. – P. 105427. doi: 10.1016/j.chiabu.2021.105427
346. Terasawa, E. Neurobiological Mechanisms of the Onset of Puberty in Primates / E Terasawa, D. L. Fernandez // *Endocr. Rev.* – 2001. – Vol. 22, № 1. – P. 111–151.
347. *Child Maltreatment in Residential Care* / ed.: A. V. Rus, S. R. Parris, E. Stativa. – 1st ed. – Cham : Springer International Publishing, 2017. – 527 p.

348. A preliminary study of the cognitive and motor skills acquisition of young international adoptees / S. L. Wilson [et al.] // *Child. Youth Serv. Rev.* – 2008. – Vol. 30, № 5. – P. 585–596.
349. Dozier, M. Coaching parents of vulnerable infants: The attachment and biobehavioral catch-up approach / M. Dozier, K. Bernard. – New York : The Guilford Press, 2019. – 266 p.
350. Effect of Foster Care Intervention on Trajectories of General and Specific Psychopathology Among Children With Histories of Institutional Rearing / M. Wade [et al.] // *JAMA Psychiatry.* – 2018. – Vol. 75, № 11. – P. 1137–1145.
351. Alternatives for abandoned children: insights from the Bucharest Early Intervention Project / C. H. Zeanah [et al.] // *Curr. Opin. Psychol.* – 2017. – Vol. 15. – P. 182–188.
352. Against the Odds: Psychomotor development of children under 2 years in a Sudanese orphanage / E. Espié [et al.] // *J. Trop. Pediatr.* – 2011. – Vol. 57, № 6. – P. 412–417.
353. Psychiatric disorder among British children looked after by local authorities: Comparison with children living in private households / T. Ford [et al.] // *Br. J. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 190, № 4. – P. 319–325.
354. Российская Федерация. О деятельности организаций для детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, и об устройстве в них детей, оставшихся без попечения родителей : Постановление Правительства Российской Федерации от 24 мая 2014 г. № 481 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://base.garant.ru/70661542/> (дата обращения 31.05.2022).
355. Longfield, A. Children in institutional settings / A. Longfield // *Lancet Child Adolesc. Heal.* – 2020. – Vol. 4, № 8. – P. 563–565.
356. Lieberman, A. F. The treatment of attachment disorder in infancy and early childhood: Reflections from clinical intervention with later-adopted foster care children / A. F. Lieberman // *Attach. Hum. Dev.* – 2003. – Vol. 5, № 3. – P. 279–282.
357. McDonough, S. Interaction guidance: An approach to difficult-to-engage Families / S. McDonough // *Handbook of infant mental health* / ed. C. H. Zeanah. – 2nd ed. – New York, 2000. – 588 p.

358. Ames, E. W. The development of Romanian orphanage children adopted to Canada. Final report to the National Welfare Grants Program: Human Resources Development Canada / E. W. Ames. – Burnaby, British Columbia : Simon Fraser University, 1997. – 146 p.
359. Maintaining a social-emotional intervention and its benefits for institutionalized children / R. B. Mccall [et al.] // *Child Dev.* – 2013. – Vol. 84, № 5. – P. 1734–1749.
360. Wolff, P. H. The Orphans of Eritrea: Are Orphanages Part of the Problem or Part of the Solution? / P. H. Wolff, G. Fesseha // *Am. J. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 155, № 10. – P. 1319–1324.
361. Effects of Perinatal HIV Infection and Early Institutional Rearing on Physical and Cognitive Development of Children in Ukraine / N. A. Dobrova-Krol [et al.] // *Child Dev.* – 2010. – Vol. 81, № 1. – P. 237–251.
362. Белозерских, А. Н. Особенности родительского отношения к часто болеющим детям, воспитывающихся в замещающей семье / А. Н. Белозерских, В. А. Ковалевский // *Евразийское Научное Объединение.* – 2019. – Т. 4–5, № 50. – С. 314–317.
363. Медюшко, В. А. Особенности зрительного гнозиса и зрительно-пространственных функций младших школьников, воспитывающихся в замещающей семье и детском доме / В. А. Медюшко // *Вестник Красноярского государственного педагогического университета им. В. П. Астафьева.* – 2015. – № 2 (32). – С. 192–197.
364. Факторы семейного неблагополучия и механизмы профилактики социального сиротства: результаты анализа и рекомендации / А. И. Пишняк [и др.]. – Москва : Независимый ин-т социальной политики, 2010. – 191 с.
365. Ларин, А. Н. Социальная адаптация детей, воспитывающихся в условиях детского дома / А. Н. Ларин, И. Н. Коноплева // *Психологическая наука и образование [www.psyedu.ru](http://www.psyedu.ru).* – 2014. – № 3. – С. 125–134.
366. Иванова, Н. Б. Проблемы развития недоношенных детей, воспитывающихся в условиях семьи и дома ребёнка / Н. Б. Иванова // *Специальное образование.* – 2010. – № 1. – С. 36–45.



367. Boyce, N. Institutionalisation and deinstitutionalisation of children: the Executive Summary from a Lancet Group Commission / N. Boyce, J. Godslan, E. Sonuga-Barke // *Lancet Child Adolesc. Heal.* – 2020. – Vol. 4, № 8. – P. 562–563.
368. Institutionalisation and deinstitutionalisation of children 2: policy and practice recommendations for global, national, and local actors / P. S. Goldman [et al.] // *Lancet Child Adolesc. Heal.* – 2020. – Vol. 4, № 8. – P. 606–633.
369. Bakermans-Kranenburg, M. J. Earlier is better: a meta-analysis of 70 years of intervention improving cognitive development in institutionalized children / M. J. Bakermans-Kranenburg, M. H. van Ijzendoorn, F. Juffer // *Monogr. Soc. Res. Child Dev.* – 2008. – Vol. 73, № 3. – P. 279–93.
370. Crockenberg, S. C. How valid are the results of the St. Petersburg-USA orphanage intervention study and what do they mean for the world's children? / S. C. Crockenberg // *Monogr. Soc. Res. Child Dev.* – 2008. – Vol. 73, № 3. – P. 263–270.
371. Early Caregiver–Child Interaction and Children's Development: Lessons from the St. Petersburg-USA Orphanage Intervention Research Project / R. B. McCall [et al.] // *Clin. Child Fam. Psychol. Rev.* – 2019. – Vol. 22, № 2. – P. 208–224.
372. Состояние здоровья и отдельные механизмы формирования его нарушений у детей-инвалидов в результате последствий перинатальных поражений центральной нервной системы в возрасте до 4 лет / Н. В. Долотова [и др.] // *Лечение и профилактика.* – 2018. – Т. 8, № 1(25). – С. 13–18.
373. Особенности состояния здоровья и пути совершенствования медицинского обеспечения воспитанников домов ребенка / О. М. Филькина [и др.]. – Иваново, 2010. – 240 с.
374. Филькина, О. М. Автоматизированная программа медико-педагогического сопровождения детей, перенесших перинатальные поражения центральной нервной системы, воспитывающихся в домах ребенка / О. М. Филькина, Е. А. Воробьева, Н. В. Долотова – 2018. – С. 76–79.
375. Особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности у детей раннего возраста с задержкой нервно-психического развития и

- перинатальными поражениями ЦНС в анамнезе / Е. А. Воробьева [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. XVIII, № 1. – С. 49–51.
376. Социальные и биологические факторы риска отклонений физического развития у детей раннего возраста, перенесших перинатальные поражения центральной нервной системы / Л. А. Пыхтина [и др.] // Здоровье ребенка. – 2014. – № 1(52). – С. 60–63.
377. Пальмов, О. И. «Как дома». Модель изменения условий жизни детей в домах ребенка РФ / О. И. Пальмов, Р. Ж. Мухамедрахимов, Н. В. Никифорова. – Новосибирск : Детский благотворительный фонд «Солнечный город», 2012. – 31 с.
378. Naturalistic rodent models of chronic early-life stress / J. Molet [et al.] // Dev. Psychobiol. – 2014. – Vol. 56, № 8. – P. 1675–1688.
379. Long term effects of early life stress on HPA circuit in rodent models / L. Babicola [et al.] // Mol. Cell. Endocrinol. – 2021. – Vol. 521. – P. 111125. doi: 10.1016/j.mce.2020.111125
380. Associations between parent–infant interactions, cortisol and vagal regulation in infants, and socioemotional outcomes: A systematic review / V. Rattaz [et al.] // Infant Behav. Dev. – 2022. – Vol. 67. – P. 101687.
381. Deffaa, M. The Role of Maternal Parenting for Children’s Behavior Regulation in Environments of Risk [Electronic resource] / M. Deffaa, M. Weis, G. Trommsdorff // Front. Psychol. – 2020. – Vol. 11. Art. 2159 – Mode of access: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2020.02159/full> (date of access: 05.08.2022). doi: 10.3389/fpsyg.2020.02159
382. Schore, A. N. Effects of a secure attachment relationship on right brain development, affect regulation, and infant mental health / A. N. Schore // Infant Ment. Health J. – 2001. – Vol. 22, № 1–2. – P. 7–66.
383. Understanding the unfolding of stress regulation in infants / H. K. Laurent [et al.] // Dev. Psychopathol. – 2016. – Vol. 28, № 4pt2. – P. 1431–1440.
384. Does Environmental Enrichment Reduce Stress? An Integrated Measure of Corticosterone from Feathers Provides a Novel Perspective / G. D. Fairhurst [et al.] // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, № 3. – P. e17663. doi: 10.1371/journal.pone.0017663

385. Music therapy intervention in cardiac autonomic modulation, anxiety, and depression in mothers of preterms: randomized controlled trial / M. K. A. Ribeiro [et al.] // *BMC Psychol.* – 2018. – Vol. 6, № 1. – P. 57. doi: 10.1186/s40359-018-0271-y
386. Acute Effects of Bright Light Exposure on Cortisol Levels / C. M. Jung [et al.] // *J. Biol. Rhythms.* – 2010. – Vol. 25, № 3. – P. 208–216.
387. Effects of Environmental Enrichment in Maternally Separated Rats: Age and Sex-Specific Outcomes / R. Doreste-Mendez [et al.] // *Front. Behav. Neurosci.* – 2019. – Vol. 13. – Art. 198. doi: 10.3389/fnbeh.2019.00198
388. The mechanism of enriched environment repairing the learning and memory impairment in offspring of prenatal stress by regulating the expression of activity-regulated cytoskeletal-associated and insulin-like growth factor-2 in hippocampus / S. Guan [et al.] // *Environ. Health Prev. Med.* – 2021. – Vol. 26, № 1. – P. 8. doi: 10.1186/s12199-020-00929-7
389. Patricia Gaete, H. Hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis, chronic stress, hair cortisol, metabolic syndrome and mindfulness [Electronic resource] / H. Patricia Gaete // *Integr. Mol. Med.* – 2016. – Vol. 3, № 5. doi:10.15761/IMM.1000244
390. Зелинская, Д. И. Социальное сиротство как одна из проблем здравоохранения Российской Федерации / Д. И. Зелинская // *Российский вестник перинатологии и педиатрии (Russian Bull. Perinatol. Pediatr.* – 2008. – Т. 53, № 1. – С. 83–89.
391. Fostering Child Development by Improving Care Quality: A Systematic Review of the Effectiveness of Structural Interventions and Caregiver Trainings in Institutional Care / K. Hermenau [et al.] // *Trauma, Violence, Abus.* – 2017. – Vol. 18, № 5. – P. 544–561.
392. Vashchenko, M. Becoming their mother: Knowledge, attitudes, and practices of orphanage personnel in Ukraine / M. Vashchenko, M. A. Easterbrooks, L. C. Miller // *Infant Ment. Health J.* – 2010. – Vol. 31, № 5. – P. 570–590.
393. Неудахин, Е. В. Обоснование энерготропной терапии вегетативных расстройств у детей / Е. В. Неудахин // *РМЖ.* – 2018. – Т. 2, № 11. – С. 107–112.
394. Синдром вегетативной дистонии у детей и подростков: учебное пособие / А. Ф. Бабцева [и др.]. – Благовещенск:, 2014. – 107 с.

395. Байрамукова, М. А. Современные методы лечения вегетативной нервной системы / М. А. Байрамукова, П. П. Шевченко // Международный студенческий научный вестник. – 2016. – Т. 4, № 1. – С. 53–55.
396. Возможность фитотерапевтического влияния на вегетативный и психоэмоциональный статус детей подросткового возраста с синдромом вегетативной дисфункции / Н. В. Нагорная [и др.] // Здоровье ребенка. – 2014. – № 3(54). – С. 19–24.
397. For As Long As It Takes: Relationship-Based Play Therapy for Children in Foster Care / J. M. Clausen [et al.] // Psychoanal. Soc. Work. – 2012. – Vol. 19, № 1–2. – P. 43–53.
398. Bornstein, M. H. Systems and cascades in cognitive development and academic achievement / M. H. Bornstein, C.-S. Hahn, D. Wolke // Child Dev. – Vol. 84, № 1. – P. 154–162.
399. Петри, А. Наглядная медицинская статистика : учеб. пособие / А. Петри, К. Сэбин ; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 216 с.
400. Показатели здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения Донецкой Народной Республики за 2018-2020 гг. (статистические материалы) / отв. за вып. А. Б. Федосеев : РЦОЗМСИТ. – Донецк, 2021. – 416 с.
401. Лаврентьева, Г. П. Практическая психология для воспитателя / Г. П. Лаврентьева, Т. М. Титаренко. – Киев, 1992. – 29 с.
402. Goodman, R. The Strengths and Difficulties Questionnaire: A Research Note / R. Goodman // J. Child Psychol. Psychiatry. – 1997. – Vol. 38, № 5. – P. 581–586.
403. Дерманова, И. Б. Тест тревожности (Р.Тэммл, М.Дорки, В.Амен) / И. Б. Дерманова // Диагностика эмоционально-нравственного развития. – СПб, 2002. – С. 19–28.
404. Велиева, С. В. Диагностика психических состояний и отношений дошкольников в семье / С. В. Велиева // Вестник психиатрии и психологии Чувашии. – 2014. – № 10. – С. 38–59.
405. Кельмансон, И. А. Сон ребенка в онтогенезе и использование стандартизованного опросника для оценки поведения детей во время сна /

- И. А. Кельмансон // Российский вестник перинатологии и педиатрии (Russian Bull. Perinatol. Pediatr. – 2017. – Т. 62, № 3. – С. 37–52.
406. Винярская, И. В. Качество жизни детей как критерий оценки медицинских технологий: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / И. В. Винярская / Москва, 2008. – 46 с.
407. Баранов, А. А. Изучение качества жизни в медицине и педиатрии / А. А. Баранов, В. Ю. Альбицкий, И. В. Винярская // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 7–12.
408. Varni, J. W. PedsQLTM 4.0: Reliability and Validity of the Pediatric Quality of Life InventoryTM Version 4.0 Generic Core Scales in Healthy and Patient Populations / J. W. Varni, M. Seid, P. S. Kurtin // Med. Care. – 2001. – Vol. 39, № 8. – P. 800–812.
409. Self-reported health-related quality of life in kindergarten children: psychometric properties of the Kiddy-KINDL / E. Villalonga-Olives [et al.] // Public Health. – 2015. – Vol. 129, № 7. – P. 889–895.
410. Надежность, валидность и чувствительность русских версий опросников PedsQL Generic Core Scale и PedsQL Rheumatology Module / Р. В. Денисова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 30–40.
411. Varni, J. W. Scaling and scoring of the Pediatric Quality of Life Inventory PedsQL / J. W. Varni // Mapi Res. Trust. – 2017. – Vol. 17, May 2017. – P. 1–146.
412. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee // World Health Organ. Tech. Rep. Ser. – 1995. – Vol. 854. – P. 1–452.
413. Мазурин, А. В. Пропедевтика детских болезней: учебник / А. В. Мазурин, И. М. Ворнцов. – Москва : Книга по Требованию, 2020. – 440 с.
414. World Health Organisation. WHO AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents / World Health Organisation. – Geneva : WHO, 2009. – 54 p.
415. Красноруцкая, О. Н. Оценка чувствительности скрининговых тест-маркеров на прогнозирование последствий перинатального поражения нервной системы у детей / О. Н. Красноруцкая, В. С. Леднева, Г. С. Голосная // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2018. – № 3. – С. 25–31.

416. Onis, M. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age / M. Onis // *Acta Paediatr.* – 2007. – Vol. 95. – P. 76–85.
417. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children / O. Neyzi [et al.] // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 7, № 4. – P. 280–293.
418. Скворцов, И. А. Развитие нервной системы у детей в норме и патологии / И. А. Скворцов, Н. А. Ермоленко. – Москва : МЕДпресс-информ, 2003. – 368 с.
419. Иванько, О. Г. Нервно-психическое развитие и элементарная психологическая экспертиза детей : учеб. пособие для студентов – иностранных граждан 3-го курса медицинских факультетов / О. Г. Иванько. – Запорожье : ЗГМУ, 2016. – 69 с.
420. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (часть 1) / Р. М. Баевский [и др.] // *Вестник аритмологии.* – 2002. – № 24. – С. 65–86.
421. Буряк, В. Н. Особенности исходного вегетативного тонуса и вегетативной реактивности при вегетососудистой дисфункции по гипотензивному типу в детском возрасте / В. Н. Буряк, Н. С. Журавлева, О. С. Покусаева // *Педиатр.* – 2018. – Т. 9, № 2. – С. 41–48.
422. Оценочные таблицы показателей кардиоинтервалографии детей и подростков / Е. А. Калюжный [и др.] // *Вестник Чувашского Государственного Педагогического Университета им. И.Я. Яковлева.* – 2011. – № 4 (72). – С. 22–25.
423. Белоконь, Н. А. Болезни сердца и сосудов у детей: Руководство для врачей: в 2 томах, Т. 1 / Н. А. Белоконь, М. Б. Кубергер. – Москва, 1987. – 448 с.
424. Состояние вегетативной регуляции сердечного ритма у здоровых детей школьного возраста / И. И. Макарова [и др.] // *Вестник Тверского государственного университета. Серия Биология и экология.* – 2012. – Т. 27, № 23. – С. 21–27.
425. Байрак, И. Г. Структура вариабельности сердечного ритма при анализе PP- и RR- интервалов у больных с различными формами ИБС: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. Г. Байрак – Москва – 2006. – 22 с.
426. Конарева, И. Н. Показатели кардиоинтервалографии у лиц с разным уровнем агрессивности / И. Н. Конарева // *Ученые записки Крымского федерального*

университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия. – 2011. – Т. 24, 1(63). – С. 67–78.

427. Бань, А. С. Вегетативный показатель для оценки вариабельности ритма сердца спортсменов / А. С. Бань, Г. М. Загородный // Медицинский журнал. – 2016. – Т. 4. – С. 1–23.

428. Effects of saliva collection using cotton swabs on melatonin enzyme immunoassay / T. Kozaki [et al.] // J. Circadian Rhythms. – 2011. – Vol. 9. – P. 1. doi: 10.1186/1740-3391-9-1

429. Гржибовский, А. М. Сравнение количественных данных трех и более независимых выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии / А. М. Гржибовский, С. В. Иванов, М. А. Горбатова // Наука и здравоохранение. – 2016. – Т. 4. – С. 5–37.

430. Сидоренко, Е. В. Методы математической обработки в психологии / Е. В. Сидоренко. – СПб : ООО «Речь», 2007. – 350 с.

431. Кабочкин, А. А. Медико-социальное исследование здоровья беременных, рожениц и родильниц в крупном промышленном центре: дисс. ... канд. мед. наук / А. А. Кабочкин / Научный центр здоровья детей РАМН. – Рязань, 2014. – 164 с.

432. Грицак, Е. Е. Характер системных метаболических расстройств при токсикозе I половины беременности / Е. Е. Грицак, И. Е. Рогожина // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 9. – С. 111–114.

433. Ткаченко, А. К. К понятию «внутриутробное инфицирование и внутриутробная инфекция» / А. К. Ткаченко, О. Н. Романова, Е. М. Марочкина // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – № 1. – С. 103–109.

434. Астафьева, Н. Почему в России дома рожать опаснее, чем в Голландии [Электронный ресурс] / Н. Астафьева. – 2015. – Режим доступа: <https://online812.ru/2015/06/05/015/index.html> (дата обращения 20.07.2022).

435. Железова, М. Е. Задержка роста плода: современные подходы к диагностике и ведению беременности / М. Е. Железова, Т. П. Зефирова, С. С. Канюков // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 4. – С. 8–14.

436. Даутбаева, Ж. Р. Состояние здоровья и развитие детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении / Ж. Р. Даутбаева, Д. А. Оспанова, Г. Т. Мырзабекова // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2015. – № 2. – С. 169–171.
437. Александрова, Н. В. Состояние системы мать-плацента-плод, течение и исходы беременности, наступившей с использованием вспомогательных репродуктивных технологий: дисс. ... д-ра мед. наук / Н. В. Александрова / ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2013. – С. 229.
438. Патогенетические аспекты перинатального поражения центральной нервной системы и особенности неврологического статуса недоношенных детей / Е. Ю. Брыксина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 410.
439. Юлиш, Е. И. Состояние здоровья детей раннего возраста, находящихся на государственном обеспечении / Е. И. Юлиш, И. В. Балычевцева, О. Е. Чернышева // Український медичний альманах. – 2008. – Т. 11, № 6. – С. 32–40.
440. Состояние здоровья детей домов ребенка / Е. И. Юлиш [и др.] // Здоровье ребенка. – 2010. – № 5(26). – С. 56–62.
441. Early childhood deprivation is associated with alterations in adult brain structure despite subsequent environmental enrichment / N. K. Mackes [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2020. – Vol. 117, № 1. – P. 641–649.
442. Rutter, M. Institutional Effects on Children: Design Issues and Substantive Findings / M. Rutter // Eff. Early Soc. Relatsh. Exp. Dev. Young Orphanage Child. – 2009. – P. 271–278.
443. Postinstitutionalized children's development: Growth, cognitive, and language outcomes / M. M. Loman [et al.] // J. Dev. Behav. Pediatr. – 2009. – Vol. 30, № 5. – P. 426–434.



444. Роль психологического стресса в формировании психосоматической патологии / С. А. Салехов [и др.] // Образовательный вестник «Сознание». – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 13–19.
445. Пузанкова, И. Е. К вопросу о связи эмоционального стресса и психосоматических расстройств / И. Е. Пузанкова // Вестник Прикамского социального института. – 2015. – Т. 3, № 71. – С. 14–17.
446. Бервинова, Н. В. Специфика воспитания социальных сирот в условиях детского дома / Н. В. Бервинова // Психологические аспекты адаптации детей, оставшихся без попечения родителей: Материалы Всероссийской научно-практической конференции, 1 июня 2010 г. / редкол.: В. В. Константинов, Д. М. Каденков. – Пенза, 2010. – С. 15–17.
447. Шабалина, С. А. Особенности детей, воспитывающихся в учреждениях интернатного типа в условиях материнской депривации / С. А. Шабалина // Человек культура образование. – 2011. – № 2. – С. 134–141.
448. The effects of early foster care intervention on attention biases in previously institutionalized children in Romania / S. Troller-Renfree [et al.] // Dev. Sci. – 2015. – Vol. 18, № 5. – P. 713–722.
449. Магомедова, А. Н. Психологические особенности детей-сирот / А. Н. Магомедова // Мир науки, культуры, образования. – 2014. – Т. 3, № 46. – С. 27–29.
450. Конева, О. Б. Психологические особенности эмоционально-личностной сферы детей-сирот / О. Б. Конева // Вестник ЮУрГУ. Серия Образование, здравоохранение, физическая культура. – 2007. – Т. 10, № 2. – С. 14–16.
451. Височина, І. Л. Вікові особливості індивідуально-типологічної характеристики та колір-асоціативних реакцій у дітей, які позбавлені батьківської опіки / І. Л. Височина // Медичні перспективи. – 2012. – Т. XVII, № 12. – С. 12–21.
452. Мымрикова, К. Эмоциональная депривация как условие развития социально-психологических трудностей общения у детей, воспитывающихся в детском доме / К. Мымрикова // Научный электронный журнал «Матрица научного познания». – 2018. – Т. 4. – С. 126–127.

453. Эмоциональные нарушения у детей, оставшихся без попечения родителей / Н. С. Можаров [и др.] // Тюменский медицинский журнал. – 2014. – Т. 16, № 3. – С. 43–46.
454. Goodman, R. The strengths and difficulties questionnaire: A pilot study on the validity of the self-report version / R. Goodman, H. Meltzer, V. Bailey // *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 7, № 3. – P. 125–130.
455. Goodman, R. Psychometric Properties of the Strengths and Difficulties Questionnaire / R. Goodman // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 40, № 11. – P. 1337–1345.
456. Goodman, A. Strengths and Difficulties Questionnaire scores and mental health in looked after children / A. Goodman, R. Goodman // *Br. J. Psychiatry*. – 2012. – Vol. 200, № 5. – P. 426–427.
457. Dorkey, M. A continuation study of anxiety reactions in young children by means of a projective technique. / M. Dorkey, E. W. Amen // *Genet. Psychol. Monogr.* – 1947. – Vol. 35, № 2. – P. 139–183.
458. Creativity Formation in the Context of Social and Psychological Adaptation of Preschoolers Aged 5-6 Years / L. V. Zdanevych [et al.] // *Int. J. Cogn. Res. Sci. Eng. Educ.* – 2020. – Vol. 8, Special issue. – P. 79–91.
459. Минуллиная, А. Ф. Исследование характеристик эмоционального интеллекта у детей-сирот / А. Ф. Минуллиная, И. М. Гильмутдинова // *Russ. J. Educ. Psychol.* – 2019. – Т. 10, № 4. – С. 54–60.
460. Велиева, С. В. Диагностика психических состояний детей дошкольного возраста: Учебно-методическое пособие / С. В. Велиева. – СПб. : Речь, 2005. – 240 с.
461. Сафронова, М. В. Методика оценки риска семейного неблагополучия: Методическое пособие / М. В. Сафронова, Л. А. Осьмук. – Новосибирск, 2011. – 103 с.
462. Локтева, Л. И. Формирование навыков взаимодействия со сверстниками у детей 3–4 лет, воспитывающихся в условиях Дома ребенка / Л. И. Локтева, Р. Н. Мисмуллаева, А. Р. Максимова // Современная психология: материалы III Междунар. науч. конф., октябрь 2014 г. / под ред. Г. Д. Ахметова. – Казань, 2014. – С. 41–43.

463. Взаимодействие между детьми в домах ребенка в связи с особенностями их функционального развития [Электронный ресурс] / Н. Б. Персианова [и др.] // Интернет-журнал «Мир науки». – 2017. – Т. 5, № 1. – Режим доступа: <http://mir-nauki.com/PDF/29PSMN117.pdf> (дата обращения 30.09.2022).
464. Autonomic Nervous System Dysfunction in Pediatric Sepsis [Electronic resource] / С. М. Badke [et al.] // *Front. Pediatr.* – 2018. – Vol. 6. – Mode of access: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2018.00280/full> (date of access: 05.08.2022). doi: 10.3389/fped.2018.00280
465. Dünser, M. W. Sympathetic Overstimulation During Critical Illness: Adverse Effects of Adrenergic Stress / M. W. Dünser, W. R. Hasibeder // *J. Intensive Care Med.* – 2009. – Vol. 24, № 5. – P. 293–316.
466. Особенности вегетативной регуляции у детей-сирот с умственной отсталостью, воспитывающихся в доме-интернате / Е. С. Овчаренко [и др.] // *Наука молодых – Erud. Juvenium.* – 2018. – Т. 6, № 4. – С. 532–538.
467. Особенности вегетативной регуляции у мальчиков-сирот с умеренной степенью умственной отсталости / Е. С. Овчаренко [и др.] // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* – 2019. – Т. 13, № 5. – С. 178–182.
468. Характеристика параметров вегетативной регуляции у детей с нарушением интеллектуального развития / Е. С. Овчаренко [и др.] // *Sib. J. Life Sci. Agric.* – 2019. – Т. 11, № 5. – С. 107–111.
469. Стручкова, И. В. Особенности вариабельности сердечного ритма у здоровых детей в возрасте от 1 года до 7 лет / И. В. Стручкова, Л. К. Антонова, С. М. Кушнир // *Ритм сердца и тип вегетативной регуляции в оценке уровня здоровья населения функциональной подготовленности спортсменов: материалы VI всерос.симп., 11-12 окт. 2016 г. / редкол.: Н. И. Шлык, Р. М. Баевский.* – Ижевск, 2016. – С. 245–248.
470. Зарубин, Ф. Е. Вариабельность сердечного ритма: стандарты измерения, показатели, особенности метода / Ф. Е. Зарубин // *Вестник аритмологии.* – 1998. – № 10. – С. 25–30.

471. Плахотникова, С. В. Особенности вегетативной нервной системы у детей с перинатальной патологией центральной нервной системы / С. В. Плахотникова, Г. В. Санталова, Е. С. Гасилина // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2017. – Т. 19, № 11. – С. 86–91.
472. Логвина, Т. Ю. Функциональное состояние сердечно–сосудистой системы у детей дошкольного возраста при выполнении физических нагрузок / Т. Ю. Логвина // Repos. Poles. State Univ. (Репозиторий Полесского государственного университета). – 2012. – С. 117–121.
473. Статистический подход к оценке симпатического-ваготонического баланса у детей и подростков по данным вариационной пульсометрии (КИГ) / Ю. Г. Кузмичёв [и др.] // Актуальные вопросы педиатрии, перинатологии и репродуктологии: межвуз. сб. науч. работ / редкол.: А. В. Прахова, С. Б. Артифексова. – Вып. 4 изд. – Н. Новгород, 2010. – С. 115–117.
474. Nikolova, R. Cardiovascular functional diagnostics methods / R. Nikolova, S. Danev // Acta Medica Bulg. – 2011. – № 38. – P. 105–111.
475. Яблчанский, Н. И. Вариабельность сердечного ритма в помощь практическому врачу. Для настоящих врачей / Н. И. Яблчанский, А. В. Мартыненко. – Харьков, 2010. – 131 с.
476. Порджес, С. Поливагальная теория. Нейрофизиологические основы эмоций, привязанности, общения и саморегуляции: Пер. с англ. / С. Порджес. – Киев : Мульти метод, 2020. – 464 с.
477. Saliva cortisol, melatonin levels and circadian rhythm alterations in Chinese primary school children with dyslexia / Y. Huang [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2020. – Vol. 99, № 6. – P. e19098. doi: 10.1097/MD.00000000000019098
478. Lennartsson, A.-K. Prolactin in response to acute psychosocial stress in healthy men and women / A.-K. Lennartsson, I. H. Jonsdottir // Psychoneuroendocrinology. – 2011. – Vol. 36, № 10. – P. 1530–1539.
479. Torner, L. Actions of Prolactin in the Brain: From Physiological Adaptations to Stress and Neurogenesis to Psychopathology [Electronic resource] / L. Torner // Front. Endocrinol. (Lausanne). – 2016. – Vol. 7, Art. 25. – Mode of access:

<http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fendo.2016.00025/abstract> (date of access: 05.08.2022). doi: 10.3389/fendo.2016.00025

480. Wong, D. L. Epinephrine Biosynthesis: Hormonal and Neural Control During Stress / D. L. Wong // *Cell. Mol. Neurobiol.* – 2006. – Vol. 26, № 4–6. – P. 889–898.

481. Пеньков, А. Ю. Характеристика екскреції катехоламінів з добовою сечею у дітей дошкільного віку з депривацією / А. Ю. Пеньков, Н. І. Макєєва, О. О. Ріга // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* – 2014. – Т. 1, № 46. – С. 59–64.

482. Plasma prolactin is higher in major depressive disorder and females, and associated with anxiety, hostility, somatization, psychotic symptoms and heart rate / A. Elgellaie [et al.] // *Compr. Psychoneuroendocrinology.* – 2021. – Vol. 6. – P. 100049. doi: 10.1016/j.cpnec.2021.100049

483. Helmreich, D. L. Thyroid hormone regulation by stress and behavioral differences in adult male rats / D. L. Helmreich, D. Tylee // *Horm. Behav.* – 2011. – Vol. 60, № 3. – P. 284–291.

484. Надольник, Л. И. Стресс и щитовидная железа / Л. И. Надольник // *Биомедицинская химия.* – 2010. – Т. 56, № 4. – С. 443–456.

485. Цымбал, А. А. Влияние длительного стресса и терагерцового излучения на частотах оксида азота на функциональную активность щитовидной железы / А. А. Цымбал, В. Ф. Киричук, М. О. Куртукова // *Саратовский научно-медицинский журнал.* – 2010. – Т. 6, № 4. – С. 767–771.

486. Гусакова, Е. А. Влияние глюкокортикоидных гормонов на функцию щитовидной железы / Е. А. Гусакова, И. В. Городецкая // *Весті Національної академії наук України. Серія медичних наук.* – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 117–126.

487. Iodothyronine deiodinases and reduced sensitivity to thyroid hormones. / R. M. Paragliola [et al.] // *Front. Biosci. (Landmark Ed.)* – 2020. – Vol. 25, № 2. – P. 201–228.

488. Steegborn, C. Structure and Mechanism of Iodothyronine Deiodinases - What We Know, What We Don't Know, and What Would Be Nice to Know. / C. Steegborn, U. Schweizer // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2020. – Vol. 128, № 6–07. – P. 375–378.

489. Luongo, C. Deiodinases and their intricate role in thyroid hormone homeostasis / C. Luongo, M. Dentice, D. Salvatore // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 15, № 8. – P. 479–488.
490. Особенности гормональной регуляции постнатального роста в первом полугодии жизни у детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития / К. Ф. Исламова [и др.] // *Педиатр.* – 2016. – Т. 7, № 3. – С. 104–110.
491. Гуморальная регуляция пищевого статуса у детей / А. В. Шестопалов [и др.] // *Вопросы питания.* – 2017. – Т. 86, № 2. – С. 40–46.
492. Роживанов, Р. В. Дегидроэпиандростерон: физиологическая роль и возможности применения в качестве медикаментозного средства / Р. В. Роживанов, В. В. Вакс // *Проблемы Эндокринологии.* – 2005. – Т. 51, № 2. – С. 46–51.
493. Kamin, H. S. Cortisol and DHEA in development and psychopathology / H. S. Kamin, D. A. Kertes // *Horm. Behav.* – 2017. – Vol. 89. – P. 69–85.
494. DHEA as a Biomarker of Stress: A Systematic Review and Meta-Analysis [Electronic resource] / F. Duthiel [et al.] // *Front. Psychiatry.* – 2021. – Vol. 12, Art. 688367. – Mode of access: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2021.688367/full> (date of access: 05.08.2022). doi: 10.3389/fpsy.2021.688367
495. Boudarene, M. [Study of the stress response: role of anxiety, cortisol and DHEAs]. / M. Boudarene, J. J. Legros, M. Timsit-Berthier // *Encephale.* – Vol. 28, № 2. – P. 139–146.
496. Apter-Levy, Y. Chronic Depression Alters Mothers' DHEA and DHEA-to-Cortisol Ratio: Implications for Maternal Behavior and Child Outcomes [Electronic resource] / Y. Apter-Levy, O. Zagoory-Sharon, R. Feldman // *Front. Psychiatry.* – 2020. – Vol. 11, Art. 728. – Mode of access: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2020.00728/full> (date of access: 05.08.2022). doi: 10.3389/fpsy.2020.00728
497. Кочетков, Я. А. Маркеры гормонального баланса при депрессивных расстройствах: дисс. ... канд. биол. наук / Я. А. Кочетков / МГУ им. М. В. Ломоносова. – Москва, 2009. – 140 с.
498. Elevation of the cortisol/dehydroepiandrosterone ratio in schizophrenia patients / M. Ritsner [et al.] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2004. – Vol. 14, № 4. – P. 267–273.

499. Кубасов, Р. В. Гормональные изменения в ответ на экстремальные факторы внешней среды / Р. В. Кубасов // Вестник РАМН. – 2014. – Т. 69, № 9–10. – С. 102–109.
500. Tsigos, C. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress / C. Tsigos, G. P. Chrousos // *J. Psychosom. Res.* – 2002. – Vol. 53, № 4. – P. 865–871.
501. Chojecka, K. It is a link between thyroid function and our empathy in relation to animals? [Electronic resource] / K. Chojecka, K. Marczewski // *Endocr. Abstr.* – 2019. – Mode of access: <http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0063/ea0063p1029.htm> (date of access: 05.08.2022). doi: 10.1530/endoabs.63.P1029
502. Increased dehydroepiandrosterone (DHEA) is associated with anxiety in adolescent girls / E. M. Mulligan [et al.] // *Psychoneuroendocrinology.* – 2020. – Vol. 119. – P. 104751. doi: 10.1016/j.psyneuen
503. Ethnicity, sleep, mood, and illumination in postmenopausal women / D. F. Kripke [et al.] // *BMC Psychiatry.* – 2004. – Vol. 4, № 1. – P. 8. doi: 10.1186/1471-244X-4-8
504. Дёмин, Д. Б. Эффекты тиреоидных гормонов в развитии нервной системы (обзор) / Д. Б. Дёмин // *Журн. мед.-биол. исследований.* – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 115–127.
505. Scherrer, U. Insulin as a Vascular and Sympathoexcitatory Hormone / U. Scherrer, C. Sartori // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96, № 11. – P. 4104–4113.
506. Resistance to the sympathoexcitatory effects of insulin and leptin in late pregnant rats / Z. Shi [et al.] // *J. Physiol.* – 2019. – Vol. 597, № 15. – P. 4087–4100.
507. Evidence That the Sympathetic Nervous System Elicits Rapid, Coordinated, and Reciprocal Adjustments of Insulin Secretion and Insulin Sensitivity During Cold Exposure / G. J. Morton [et al.] // *Diabetes.* – 2017. – Vol. 66, № 4. – P. 823–834.
508. Пашенцева, А. В. Роль симпатoadреналовой системы и адипокинов в развитии артериальной гипертензии при сахарном диабете 2 типа и ожирении / А. В. Пашенцева // *Ожирение и метаболизм.* – 2012. – Т. 9, № 1. – С. 14–18.
509. Growth hormone secretion in children and adolescents at high risk for major depressive disorder / B. Birmaher [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 57, № 9. – P. 867–872.

510. Spicer, L. J. Influence of cortisol on insulin- and insulin-like growth factor 1 (IGF-1)-induced steroid production and on IGF-1 receptors in cultured bovine granulosa cells and thecal cells / L. J. Spicer, C. S. Chamberlain // *Endocrine*. – 1998. – Vol. 9, № 2. – P. 153–161.
511. van IJzendoorn, M. H. The Emanuel Miller Memorial Lecture 2006: Adoption as intervention. Meta-analytic evidence for massive catch-up and plasticity in physical, socio-emotional, and cognitive development / M. H. van IJzendoorn, F. Juffer // *J. Child Psychol. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 47, № 12. – P. 1228–1245.
512. Unexpected role for IGF-1 in starvation: Maintenance of blood glucose [Electronic resource] / F. Fang [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2022. – Vol. 119, № 32. – e2208855119. – Mode of access: <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.2208855119> (date of access: 05.09.2022). doi: 10.1073/pnas.2208855119
513. Dexamethasone Impairs Growth Hormone (GH)-Stimulated Growth by Suppression of Local Insulin-Like Growth Factor (IGF)-I Production and Expression of GH- and IGF-I-Receptor in Cultured Rat Chondrocytes / C. Jux [et al.] // *Endocrinology*. – 1998. – Vol. 139, № 7. – P. 3296–3305.
514. Thyroid function in children with growth hormone (GH) deficiency during the initial phase of GH replacement therapy - clinical implications / J. Smyczynska [et al.] // *Thyroid Res.* – 2010. – Vol. 3(1), Art. 2. – P. 1–11. doi: 10.1186/1756-6614-3-2
515. Effect of Thyroid Hormone and Growth Hormone on Recovery from Hypothyroidism of Epiphyseal Growth Plate Cartilage and Its Adjacent Bone / D. Lewinson [et al.] // *Endocrinology*. – 1989. – Vol. 124, № 2. – P. 937–945.
516. Lewinson, D. Differential effects of hypothyroidism on the cartilage and the osteogenic process in the mandibular condyle: recovery by growth hormone and thyroxine / D. Lewinson, G. M. Bialik, Z. Hochberg // *Endocrinology*. – 1994. – Vol. 135, № 4. – P. 1504–1510.
517. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence [Electronic resource] / J. Moncrieff [et al.] // *Mol. Psychiatry*. – 2022. – Mode of access: <https://www.nature.com/articles/s41380-022-01661-0> (date of access: 05.09.2022). doi: 10.1038/s41380-022-01661-0



518. Belujon, P. Dopamine System Dysregulation in Major Depressive Disorders / P. Belujon, A. A. Grace // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2017. – Vol. 20, № 12. – P. 1036–1046.
519. Дефицит магния в детской неврологии: что нужно знать педиатру? / Г. А. Каркашадзе [и др.] // *Вопросы современной педиатрии.* – 2014. – Т. 13, № 5. – С. 17–25.
520. Основы терапии и профилактики стресса и его последствий у детей и подростков / Е. С. Акарачкова [и др.] // *Вопросы современной педиатрии.* – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 38–43.
521. Bromberg-Martin, E. S. Dopamine in Motivational Control: Rewarding, Aversive, and Alerting / E. S. Bromberg-Martin, M. Matsumoto, O. Hikosaka // *Neuron.* – 2010. – Vol. 68, № 5. – P. 815–834.
522. Baik, J.-H. Stress and the dopaminergic reward system / J.-H. Baik // *Exp. Mol. Med.* – 2020. – Vol. 52, № 12. – P. 1879–1890.
523. Attention-deficit-hyperactivity disorder and reward deficiency syndrome / M. Oscar Berman [et al.] // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* – 2008. – P. 893.
524. Clinical Study of Serum Serotonin as a Screening Marker for Anxiety and Depression in Patients with Type 2 Diabetes / L.-A. Moroianu [et al.] // *Medicina (B. Aires).* – 2022. – Vol. 58, № 5. – P. 652.
525. Interaction effect of serum serotonin level and age on the 12-week pharmacotherapeutic response in patients with depressive disorders / W. Choi [et al.] // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 24226. doi: 10.1038/s41598-021-03753-3
526. Наследов, А. Д. SPSS 19: профессиональный статистический анализ данных / А. Д. Наследов. – Санкт-Петербург : Питер, 2011. – 400 с.
527. Котович, Н. В. Алгоритмы кластеризации образов символов / Н. В. Котович // *Труды ИСА РАН.* – 2008. – Т. 38. – С. 241–251.
528. The impact of dopamine on insulin secretion in healthy controls / L. Underland [et al.] // *Indian J. Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 22, № 4. – P. 209–213.

529. Jurič, D. M. Noradrenergic stimulation of BDNF synthesis in astrocytes: Mediation via  $\alpha$ 1- and  $\beta$ 1/ $\beta$ 2-adrenergic receptors / D. M. Jurič, D. Lončar, M. Čarman-Kržan // *Neurochem. Int.* – 2008. – Vol. 52, № 1–2. – P. 297–306.
530. Influence of brain-derived neurotrophic factor and catechol O-methyl transferase polymorphisms on effects of meditation on plasma catecholamines and stress / Y.-H. Jung [et al.] // *Stress.* – 2012. – Vol. 15, № 1. – P. 97–104.
531. Dehydroepiandrosterone inhibits the TNF-alpha-induced inflammatory response in human umbilical vein endothelial cells / G. Gutiérrez [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2007. – Vol. 190, № 1. – P. 90–99.
532. Maclean, K. The impact of institutionalization on child development / K. Maclean // *Dev. Psychopathol.* – 2003. – Vol. 15, № 4. – P. 853–884.
533. Ткач, Р. М. Сказкотерапия детских проблем / Р. М. Ткач. – СПб; Москва : Речь; Сфера, 2008. – 118 с.
534. mt1 Melatonin Receptor in the Primate Adrenal Gland: Inhibition of Adrenocorticotropin-Stimulated Cortisol Production by Melatonin / C. Torres-Farfan [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88, № 1. – P. 450–458.
535. Каладзе, Н. Н. Итоги и перспективы изучения физиологических, патогенетических и фармакологических эффектов мелатонина / Н. Н. Каладзе, Е. М. Соболева, Н. Н. Скоромная // *Здоровье ребенка.* – 2010. – Т. 23, № 2. – С. 156–166.
536. Protective Effects of Melatonin Against the Damages of Neuroendocrine-immune Induced by Lipopolysaccharide in Diabetic Rats / L.-Y. Zhong [et al.] // *Exp. Clin. Endocrinol. & Diabetes.* – 2009. – Vol. 117, № 09. – P. 463–469.
537. Кельмансон, И. А. Хронопатологические аспекты расстройств сна и когнитивных функций у детей с нарушениями зрения / И. А. Кельмансон // *Российский вестник перинатологии и педиатрии (Russian Bull. Perinatol. Pediatr.* – 2015. – Т. 5. – С. 42–50.
538. Side effects of light therapy in seasonal affective disorder. / A. J. Levitt [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* – 1993. – Vol. 150, № 4. – P. 650–652.

539. Postolache, T. T. Circadian Phase Shifting, Alerting, and Antidepressant Effects of Bright Light Treatment / T. T. Postolache, D. A. Oren // *Clin. Sports Med.* – 2005. – Vol. 24, № 2. – P. 381–413.
540. Winter seasonal affective disorder: a follow-up study of the first 59 patients of the National Institute of Mental Health Seasonal Studies Program. / P. J. Schwartz [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* – 1996. – Vol. 153, № 8. – P. 1028–1036.
541. Ophthalmologic examination of patients with seasonal affective disorder, before and after bright light therapy / P. F. Gallin [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 119, № 2. – P. 202–210.
542. Effects of bright light on cognitive and sleep–wake (circadian) rhythm disturbances in Alzheimer-type dementia / H. Yamadera [et al.] // *Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2000. – Vol. 54, № 3. – P. 352–353.
543. Music Modulates Autonomic Nervous System Activity in Human Fetuses [Electronic resource] / F. Massimello [et al.] // *Front. Med.* – 2022. – Vol. 9, Art. 857591. – Mode of access: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.857591/full> (date of access: 20.09.2022). doi: 10.3389/fmed.2022.857591
544. Active and Passive Rhythmic Music Therapy Interventions Differentially Modulate Sympathetic Autonomic Nervous System Activity / T. McPherson [et al.] // *J. Music Ther.* – 2019. – Vol. 56, № 3. – P. 240–264.
545. McCrary, J. M. Mechanisms of Music Impact: Autonomic Tone and the Physical Activity Roadmap to Advancing Understanding and Evidence-Based Policy [Electronic resource] / J. M. McCrary, E. Altenmüller // *Front. Psychol.* – 2021. – Vol. 12, Art. 727231. – Mode of access: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2021.727231/full> (date of access: 20.09.2022). doi: 10.3389/fpsyg.2021.727231
546. Music Attenuated a Decrease in Parasympathetic Nervous System Activity after Exercise / T. Jia [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 2. – P. e0148648. doi: 10.1371/journal.pone.0148648
547. Koelsch, S. Music and the heart / S. Koelsch, L. Jäncke // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36, № 44. – P. 3043–3049.

548. Can music influence cardiac autonomic system? A systematic review and narrative synthesis to evaluate its impact on heart rate variability / H. Mojtabavi [et al.] // *Complement. Ther. Clin. Pract.* – 2020. – Vol. 39. – P. 101162. doi: 10.1016/j.ctcp.2020.101162
549. Autonomic Effects of Music in Health and Crohn's Disease: The Impact of Isochronicity, Emotional Valence, and Tempo / R. U. Krabs [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 5. – P. e0126224. doi: 10.1371/journal.pone.0126224
550. Contrasting effects of music on reading comprehension in preadolescents with and without ADHD / N. Madjar [et al.] // *Psychiatry Res.* – 2020. – Vol. 291. – P. 113207. doi: 10.1016/j.psychres
551. Чернега, А. А. Лекарство, которое слушают, или как укрепить здоровье детей при помощи музыкотерапии? / А. А. Чернега // *Муниципальное образование инновации и эксперимент.* – 2012. – № 5. – С. 68–70.
552. Томчук, С. А. Формирование релаксационной культуры школьников средствами музыкотерапии / С. А. Томчук // *Гуманитарные науки.* – 2018. – № 4(44). – С. 113–122.
553. The Effects of Music Therapy on Vital Signs, Feeding, and Sleep in Premature Infants / J. Loewy [et al.] // *Pediatrics.* – 2013. – Vol. 131, № 5. – P. 902–918.
554. Lippi, G. Updated overview on interplay between physical exercise, neurotrophins, and cognitive function in humans / G. Lippi, C. Mattiuzzi, F. Sanchis-Gomar // *J. Sport Heal. Sci.* – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 74–81.
555. Грибакин, С. Г. Питание и сон ребенка : существует ли связь ? / С. Г. Грибакин, О. А. Боковская // *Вопросы современной педиатрии.* – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 84–88.
556. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» / В. А. Тутельян [и др.]. – Москва, 2021. – 72 с.
557. Глицин: вопросы и ответы [Электронный ресурс] // *Компендиум.* – 2022. – Режим доступа: <https://compendium.com.ua/news/glitsin-voprosy-i-otvety/> (дата обращения 30.09.2022).
558. Молекулярные механизмы воздействия аминокислот в составе церебролизина на нейротрансмиссию. Нейротрофические и нейропротективные эффекты аминокислот / О. А. Громова [и др.] // *Трудный пациент.* – 2010. – Т. 8, № 4. – С. 25–31.

559. Пылаева, О. А. Перспективы применения препарата гопантомид в детской неврологии / О. А. Пылаева // Русский журнал детской неврологии (Russian J. Child Neurol. – 2021. – Т. 15, № 3–4. – С. 41–54.
560. Наглядная Статистика. Используем R! / А. Б. Шипунов [и др.]. – М. : Издательство ДМК Пресс, 2017. – 298 с.
561. Федотов, В. Х. Нейронные сети в MS Excel: Метод. указания к практ. занятиям и лаб. работам / В. Х. Федотов. – Чебоксары : Чуваш. ун-т., 2004. – 72 с.
562. Организация Объединенных Наций. Конвенция о правах ребенка [Электронный ресурс] / Организация Объединенных Наций. – 1989. – Режим доступа: [https://www.un.org/ru/documents/decl\\_conv/conventions/childcon.shtml](https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/childcon.shtml) (дата обращения 09.10.2022).
563. Children in Institutional Care: Delayed Development and Resilience. / M. H. van IJzendoorn [et al.] // Monogr. Soc. Res. Child Dev. – 2011. – Vol. 76, № 4. – P. 8–30.
564. Executive functioning in young children living in baby homes and biological families / M. J. Vasilyeva [et al.] // Psikholog. Zh. – 2017. – Vol. 38, № 4. – P. 62–75.
565. Effects of institutional rearing on children's diurnal cortisol production / D. Chernego [et al.] // Psychoneuroendocrinology. – 2019. – Vol. 106, April. – P. 161–164.
566. Effects of an attachment-based intervention on the cortisol production of infants and toddlers in foster care / M. Dozier [et al.] // Dev. Psychopathol. – 2008. – Vol. 20, № 3. – P. 845–859.
567. Stewart, P. M. Growth Hormone , Insulin-Like Growth Factor-I and the Cortisol-Cortisone Shuttle / P. M. Stewart, A. A. Toogood, J. W. Tomlinson – 2001. – Vol. 56, suppl 1. – P. 1–6.
568. Säwendahl, L. The effect of acute and chronic stress on growth / L. Säwendahl // Sci. Signal. – 2012. – Vol. 5, № 247. – P. 9–12.
569. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression / M. J. F. Levy [et al.] // Psychopharmacology (Berl). – 2018. – Vol. 235, № 8. – P. 2195–2220.
570. Вазагаева, Т. И. Роль мозгового нейротрофического фактора в возникновении эффектов антидепрессантов при терапии депрессии / Т. И. Вазагаева, Р. В. Ахапкин,

Ю. А. Александровский // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2019. – Т. 74, № 1. – С. 20–28.

571. Serum cortisol and BDNF in patients with major depression—effect of yoga / G. H. Naveen [et al.] // *Int. Rev. Psychiatry*. – 2016. – Vol. 28, № 3. – P. 273–278.

572. Yoga- and meditation-based lifestyle intervention increases neuroplasticity and reduces severity of major depressive disorder: A randomized controlled trial / M. R. Tolahunase [et al.] // *Restor. Neurol. Neurosci.* – 2018. – Vol. 36, № 3. – P. 423–442.

573. Effect of acute psychosocial stress on the brain-derived neurotrophic factor in humans—a randomized cross within trial / R. Hermann [et al.] // *Stress*. – 2021. – Vol. 24, № 4. – P. 442–449.

574. Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and serum cortisol levels in a sample of workers exposed to occupational stress and suffering from Adjustment Disorders / R. Buselli [et al.] // *Brain Behav.* – 2019. – Vol. 9, № 7. – P. e01298. doi: 10.1002/brb3.1298

575. The role of BDNF and HPA axis in the neurobiology of burnout syndrome / O. Onen Sertoz [et al.] // *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry*. – 2008. – Vol. 32, № 6. – P. 1459–1465.

576. Steroid hormones and BDNF / N. Pluchino [et al.] // *Neuroscience*. – 2013. – Vol. 239. – P. 271–279.

577. Association between BDNF Polymorphism and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Activity in Later Adulthood / A. J. Fiocco [et al.] // *Gerontology*. – 2020. – Vol. 66, № 2. – P. 131–137.

578. Артыкбаева, Г. М. Роль дейодиназ 1-го и 2-го типа в метаболизме тиреоидных гормонов (обзор литературы) / Г. М. Артыкбаева // *Проблемы эндокринологии (Problems Endocrinol)*. – 2016. – Т. 62, № 2. – С. 46–52.

579. The influence of stress on thyroid hormone production and peripheral deiodination in the Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) / C. N. Walpita [et al.] // *Gen. Comp. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 150, № 1. – P. 18–25.