

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

На правах рукопису



Шлєєнкова Ганна Олександрівна

616-021.1+616.8-00]:615.8-053.2/.4

**ПОРУШЕННЯ ФІЗИЧНОГО, НЕРВОВО-ПСИХІЧНОГО РОЗВИТКУ ТА
ПРОЦЕСІВ АДАПТАЦІЇ У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ ТА
УДОСКОНАЛЕННЯ ЇХ РЕАБІЛІТАЦІЇ**

14.01.10 – педіатрія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник:

Маменко Марина Євгеніївна,
доктор медичних наук, професор

Харків 2017

ЗМІСТ

| | |
|---|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ..... | 5 |
| ВСТУП | 6 |
| РОЗДІЛ 1. ФАКТОРИ ВПЛИВУ НА ФІЗИЧНИЙ, НЕРВОВО- ПСИХІЧНИЙ РОЗВИТОК ТА ПРОЦЕСИ АДАПТАЦІЇ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ (огляд літератури) | 11 |
| 1.1. Роль мікронутрієнтів на пре та післянатальному етапах розвитку дитини..... | 13 |
| 1.1.1. Йодний дефіцит та його вплив на розвиток дитини..... | 13 |
| 1.2. Розвиток нервової системи дітей раннього віку в нормі та в умовах порушення функціонування гіпофізарно-тиреоїдної системи..... | 20 |
| 1.3. Серотонін та кортизол, як маркери адаптації та стресового стану дитини..... | 24 |
| 1.4. Перинатальні ураження центральної нервової системи та сучасні підходи до їх корекції | 28 |
| РОЗДІЛ 2. МЕТОДИ ТА МАТЕРІАЛИ | 33 |
| 2.1. Дизайн дослідження | 34 |
| 2.2. Методи дослідження..... | 37 |
| 2.2.1. Тест «Графік нервово-психічного розвитку малюка» | 37 |
| 2.2.2. Визначення рівня йодурії у дітей раннього віку..... | 38 |
| 2.2.3. Гормональні дослідження крові у дітей раннього віку..... | 39 |
| 2.3. Групи спостереження | 40 |
| 2.4. Використані методи терапії та реабілітації..... | 40 |
| 2.5. Контрольні дослідження | 41 |
| 2.6. Статистично-аналітичні методи | 41 |

| | |
|--|----|
| РОЗДІЛ 3. ФІЗИЧНИЙ, НЕРВОВО-ПСИХІЧНИЙ РОЗВИТОК ТА НЕВРОЛОГІЧНИЙ СТАТУС ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, ПОЗБАВЛЕНИХ БАТЬКІВСЬКОГО ПІКЛУВАННЯ | 43 |
| 3.1. Особливості перебігу вагітності та перинатального періоду дітей, що перебували під спостереженням (за даними медичної документації) | 43 |
| 3.2. Фізичний розвиток дітей раннього віку, що надійшли на виховання у будинок дитини | 46 |
| 3.3. Нервово-психічний розвиток дітей раннього віку..... | 49 |
| 3.4. Неврологічний статус дітей раннього віку..... | 49 |
| 3.5. Зміни нервової системи за даними нейросонографічного дослідження..... | 54 |
| РОЗДІЛ 4. ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ГІПОФІЗАРНО-ТИРЕОЇДНОЇ СИСТЕМИ ТА АДАПТАЦІЙНІ МОЖЛИВОСТІ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, ПОЗБАВЛЕНИХ БАТЬКІВСЬКОГО ПІКЛУВАННЯ | 57 |
| 4.1. Стан забезпечення йодом дітей раннього віку на момент первинного дослідження | 57 |
| 4.2. Функціональний стан гіпофізарно-тиреоїдної системи та його вплив на фізичний і нервово-психічний розвиток дітей раннього віку | 59 |
| 4.3. Рівень кортизолу у дітей раннього віку | 69 |
| 4.4. Рівень серотоніну у дітей раннього віку та його вплив на нервово-психічний розвиток..... | 72 |
| РОЗДІЛ 5. СТАН ФІЗИЧНОГО, НЕРВОВО-ПСИХІЧНОГО РОЗВИТОКУ ТА АДАПТАЦІЙНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ ПІСЛЯ ДОТАЦІЇ ПРЕПАРАТІВ КАЛІЮ ЙОДИДУ | 78 |

| | | |
|--|---|-----|
| 5.1. | Зміни функціональної активності гіпофізарно-тиреоїдної системи під впливом дотації калію йодиду | 79 |
| 5.2. | Вплив застосування йодної профілактики на фізичний розвиток дитини | 84 |
| 5.3. | Динаміка нервово-психічного розвитку дітей раннього віку під впливом дотації калію йодиду | 90 |
| 5.4. | Неврологічний статус дітей раннього віку в динаміці спостереження | 95 |
| 5.5. | Зміни продукції кортизолу під впливом дотації калію йодиду | 99 |
| 5.6. | Динаміка змін рівню серотоніну на тлі нормалізації гіпофізарно-тиреоїдного статусу | 103 |
| РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ | | |
| РЕЗУЛЬТАТІВ | | 111 |
| ВИСНОВКИ | | 123 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ | | 125 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ | | 126 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

| | |
|----------------|---|
| ВООЗ | - Всесвітня організація охорони здоров'я |
| ГТС | - гіпофізарно-тиреоїдна система |
| ЗВУР | - затримка внутрішньоутробного розвитку |
| ЙД | - йодний дефіцит |
| ЙДЗ | - йододефіцитні захворювання |
| КПР | - коефіцієнт нервово-психічного розвитку |
| КІ | - калію йодид |
| МПБ | - міжпівкульова борозна |
| МТД | - мінімальна тиреоїдна дисфункція |
| НСГ | - нейросонографічне дослідження |
| ОС | - оптимальний стан гіпофізарно-тиреоїдної системи |
| СГ | - субклінічний гіпотиреоз |
| T ₃ | - трийодтиронін |
| T ₄ | - тироксин |
| ТГ | - тиреоїдні гормони |
| ТТГ | - тиреотропний гормон |
| УЗД | - ультразвукове дослідження |
| ЦНС | - центральна нервова система |
| ЩЗ | - щитовидна залоза |
| ЮНІСЕФ | - Дитячий фонд ООН |
| CI | - довірчий інтервал |
| OR | - відношення шансів |
| QR | - інтерквартильний розмах |

ВСТУП

Актуальність теми. Новонароджені та діти раннього віку є особливо чутливими до впливу факторів оточуючого середовища, оскільки в цей віковий період відбуваються найбільш інтенсивні процеси росту, розвитку, функціонального дозрівання органів та систем, їх адаптація до позаутробного існування. Ендокринна та нервова системи відіграють особливу роль у регуляції цих процесів. Дефіцит тиреоїдних гормонів (ТГ) на різних етапах анте- та післянатального розвитку призводить до порушень формування та дозрівання структур головного мозку, що, в свою чергу, відбивається на процесах фізичного, нервово-психічного розвитку та адаптації дитини раннього віку до оточуючого середовища [7, 8, 13, 14, 17, 92, 119, 143, 145, 153, 154, 159, 160].

Сироти та діти, позбавлені батьківського піклування, – це не тільки найбільш соціально незахищена частка населення, але й контингент, який характеризується низькими показниками соматичного здоров'я та неадекватною психосоціальною адаптацією. Захворюваність вихованців інтернатних закладів для сиріт значно перевищує аналогічні показники дітей із соціально здорових сімей [18, 43, 82]. Провідне місце в структурі патологічних станів займають хвороби нервової системи та ендокринні захворювання. Одним із головних чинників їх формування є дефіцит мікронутрієнтів, який виникає на пре- та післянатальному етапах розвитку внаслідок незбалансованого харчування, зловживання алкогольними напоями, куріння вагітних та матерів-годувальниць із соціально дезадаптованих родин. Знижує можливість адекватного пристосування до оточуючого середовища відсутність зв'язку “мати-дитя”, який є генетично детермінованою системою, що відповідає за адаптацію малюка [18, 22, 33, 133].

В умовах неліквідованого йодного дефіциту (ЙД) суттєво зростає ризик народження дітей із порушеннями тиреоїдного гормоногенезу переважно у вигляді транзиторної неонатальної гіпертиреотропіємії. У теперішній час

активно дискутується питання впливу цих проявів тиреоїдної недостатності на процеси адаптації новонародженого та дитини раннього віку.

Єдиного погляду на значимість впливу мінімальних порушень функціональної активності щитовидної залози (ЩЗ) дитини раннього віку на її фізичний, нервово-психічний розвиток, неврологічний статус та пристосувальні реакції не існує. Дискутабельними залишаються межі нормативних значень показників тиреоїдного гормоногенезу у дітей раннього віку. Вирішуються питання необхідності, засобів та оптимальних режимів сапліментації йоду в залежності від виду вигодовування та функціонального стану організму. Не встановлене місце йодної профілактики в системі реабілітації дітей із перинатально-обумовленими порушеннями центральної нервової системи. Саме цим питанням присвячена дана дисертаційна робота.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до плану НДР ДЗ «Луганський державний медичний університет» МОЗ України (державний реєстраційний номер 0111U003713) – «Наукове обґрунтування та розробка комплексу заходів пре- та післянатальної профілактики та корекції дефіциту мікронутрієнтів у дітей».

Мета і завдання: удосконалення ефективності профілактики та корекції порушень фізичного, нервово-психічного розвитку, процесів адаптації дітей раннього віку із груп соціального ризику на підставі вивчення особливостей стреслімітуючої та гіпофізарно-тиреоїдної систем і нормалізації гіпофізарно-тиреоїдного статусу.

Для досягнення зазначеної мети в роботі поставлено наступні завдання:

1. Вивчити стан фізичного, нервово-психічного розвитку та адаптаційні можливості дітей раннього віку, позбавлених батьківської опіки.
2. Оцінити стан йодного забезпечення дітей першого року життя, позбавлених батьківської опіки.
3. Визначити функціональний стан гіпофізарно-тиреоїдної системи та його взаємозв'язок із продукцією кортизолу і серотоніну в дітей раннього віку.

4. Вивчити вплив функціональної активності ГТС на фізичний, нервово-психічний розвиток та неврологічний статус дітей раннього віку.

5. Визначити ефективність включення до реабілітаційних схем дітей раннього віку, калію йодиду.

Об'єкт дослідження – фізичний, нервово-психічний розвиток та адаптаційні можливості дітей раннього віку груп соціального ризику.

Предмет дослідження – антропометричні показники, стан йодного забезпечення; функціональний стан гіпофізарно-тиреоїдної системи; неврологічний статус; продукція кортизолу та серотоніну.

Методи дослідження: анамнестичні, клінічні (огляд, об'єктивне обстеження), біохімічні (визначення йодурії мікропланшетним методом); імуноферментні (визначення рівнів тироксину (T_4), трийодтироніну (T_3), тиреотропіну (ТТГ), серотоніну, кортизолу в сироватці крові); інструментальні (нейросонографічне дослідження структур головного мозку); аналітико-статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше, на основі поглибленого клініко-лабораторного обстеження вихованців будинку дитини встановлено, що діти з обтяженим перинатальним анамнезом, затримкою внутрішньоутробного розвитку, порушеннями фізичного та нервово-психічного розвитку, які знаходяться на штучному вигодовуванні адаптованими до віку сумішами, отримують недостатню кількість йоду (близько 70 мкг/добу у віці 3 місяців), що призводить до напруженого функціонування гіпофізарно-тиреоїдної системи у 71,2 % пацієнтів.

Доповнено наукові дані про негативний вплив тиреоїдної дисфункції на фізичний і нервово-психічний розвиток дітей раннього віку. Встановлено, що при підвищенні рівню ТТГ понад 4,0 мОд/л зростає ризик виникнення нервових розладів, переважно у вигляді синдрому затримки стато-кінетичного, психічного та передмовленнєвого розвитку ($OR=8,31$, $p=0,001$).

Уточнено наукові дані про значення тиреоїдного забезпечення для перебігу процесів адаптації та реакції організму на стресові впливи. Зокрема

встановлено, що підвищення концентрації ТТГ понад 4,0 мОд/л корелює із вищими рівнями серотоніну ($p_{k-w}=0,011$) та кортизолу ($p_{k-w}=0,025$) в сироватці крові.

Вдосконалено підходи до реабілітації дітей із перинатальними ураженнями ЦНС, затримкою фізичного та нервово-психічного розвитку шляхом тривалої щоденної дотації калію йодиду, що дозволяє досягти оптимального рівня функціональної активності ГТС, підвищує активність стреслімітуючої системи та покращує адаптаційні можливості організму.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено рекомендації про включення до комплексу реабілітації дітей раннього віку з порушеннями фізичного, нервово-психічного розвитку та процесів адаптації препаратів калію йодиду (50 мкг/добу протягом 6 місяців), що дає змогу покращити функціональний стан гіпофізарно-тиреоїдної та стреслімітуючої систем, нормалізувати фізичний та нервово-психічний розвиток дитини.

Результати наукових досліджень впроваджено в практику Луганського обласного будинку дитини № 2, Харківського обласного спеціалізованого будинку дитини № 1, Київської міської дитячої клінічної лікарні № 1, КЗ «ДЦПМСД» м. Дніпро, ДЗ «Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи Міністерства охорони здоров'я України» (м. Київ).

Особистий внесок здобувача. Автор займав посаду наукового співробітника бюджетно-фінансованої НДР кафедри педіатрії факультету післядипломної освіти ДЗ «Луганський державний медичний університет» МОЗ України «Наукове обґрунтування та розробка комплексу заходів пре- та післянатальної профілактики та корекції дефіциту мікронутрієнтів у дітей» на 2011–2013 рр., брав безпосередню участь у їх виконанні.

Дисертантом самостійно здійснено аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури, визначено мету і задачі, розроблено дизайн дослідження. Виконано збір клінічного матеріалу (проведено обстеження дітей раннього віку), проведені статистичний аналіз та обробка даних клінічного, лабораторного,

інструментального обстеження. Дисертантом обґрунтовані та розроблені лікувально-профілактичні заходи щодо поліпшення стану здоров'я дітей в залежності від виявлених порушень, проведений аналіз їх ефективності.

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень обговорювалися на конгресах та конференціях міжнародного, національного, обласного рівня, у тому числі: XIV щорічна Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання) (м. Судак, 2012), VIII Конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (м. Київ, 2012), XVI з'їзд педіатрів Росії «Актуальні проблеми педіатрії» (м. Москва, 2012), XV щорічна Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання) (м. Харків, 2013), Міжнародний Конгрес педіатрів (Австралія, м. Мель-бурн, 2013), VIII з'їзд Асоціації ендокринологів України (м. Київ, 2014), Науково-практична конференція з міжнародною участю присвячена пам'яті акад. Б. Я. Резника «Нові медичні технології в педіатрії та сімейній медицині» (м. Одеса, 2014), XI Конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (м. Київ, 2015), Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії: міждисциплінарний підхід в лікуванні та реабілітації дітей» (м. Київ, 2017).

Публікації. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 15 наукових праць, з них: 8 статей (7 – в наукових фахових виданнях, що входять до переліку ДАК МОН України, 1 – у закордонному виданні, 3 – одноосібні); 7 – тези доповідей конференцій. Отримано патент України на корисну модель (№ 80852 від 10.06.2013 р. «Спосіб профілактики йодного дефіциту у дітей грудного віку, які перебувають на природному вигодовуванні»).

РОЗДІЛ 1

ФАКТОРИ НЕГАТИВНОГО ВПЛИВУ НА ФІЗИЧНИЙ, НЕРВОВО-ПСИХІЧНИЙ РОЗВИТОК ТА ПРОЦЕСИ АДАПТАЦІЇ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ (огляд літератури)

Формування здоров'я та адаптаційних можливостей дитини починається на ранніх етапах внутрішньоутробного розвитку та визначається багатьма факторами. Зокрема, станом репродуктивного здоров'я батьків, їх усвідомленим ставленням до народження дитини, соціально – економічним розвитком суспільства, особливостями перебігу вагітності та пологів [18, 42, 82, 133].

Вченими було отримано достовірні факти про психічний та емоційний розвиток дитини на інтранатальному етапі. Під час перебування в утробі матері дитина вже відчуває її емоційний стан, тому хронічне занепокоєння, суперечливе ставлення до майбутнього материнства можуть спричинити негативний ефект на дитину ще до її народження. На організм майбутньої дитини впливає спосіб життя матері, культура її харчування, відсутність або наявність шкідливих звичок. Негативне мислення і поведінка матері, її надмірні емоційні реакції на стресові чинники є причиною таких післяпологових захворювань як неврози, тривожні та фобічні стани у дітей. Позитивні материнські емоції впродовж періоду вагітності, навпаки, сприяють гармонійному розвитку особистості у майбутньому [18, 145, 147, 227].

Разом із тим надзвичайно важливе значення мають перші хвилини і години життя новонародженого, які суттєво впливають на адаптацію, формування здоров'я та подальший психоемоційний розвиток дитини. Фізіологічний початок життя з раннім необмеженим контактом із матір'ю та виключно грудним вигодовуванням забезпечують адекватне пристосування до позаутробного існування, а в майбутньому - гармонійний фізичний та психоемоційний розвиток дитини. Як відомо, саме в цей час відбувається інтенсивний ріст та розвиток

органів та систем, у тому числі і нервової: продовжуються процеси нейрогенезу, міграції нейронів, дозрівання аксонів та ріст дендритів [3, 18, 42].

Вченими доведено, що розлука з матір'ю, неухвалене ставлення до дитини в перші дні після народження призводять до порушення епігенетичної регуляції та зниження адаптаційних можливостей організму не тільки в період дитинства, а й у дорослому житті [207, 227]. За даними Van den Bergh та Silverstein (2011), діти, які пережили в ранньому постнатальному періоді розлуку з матір'ю, у дорослому житті частіше мають розлади нервової системи, схильні до депресивних станів, страждають на кардіо-васкулярні захворювання [230]. Відсутність зв'язку “мати-дитя”, який є генетично детермінованою системою, що відповідає за адаптацію малюка, знижує можливість адекватного пристосування до оточуючого середовища (М.М. Коренєв, І.С. Лебець, 2003) [43]. Тривалий вплив стресових факторів, таких як розлука з матір'ю, соціальна депривація дитини, неадекватне вигодовування, спочатку призводять до активації алоstaticкої системи, а потім до її виснаження [207, 230].

В Україні досі існує проблема сирітства та соціально дезадаптованих сімей. Захворюваність вихованців інтернатних закладів для сиріт значно перевищує аналогічні показники дітей із соціально здорових сімей [43, 82, 133]. Провідне місце в структурі патологічних станів посідають хвороби нервової системи та ендокринні захворювання. Це пов'язано не тільки з відсутністю зв'язку “мати-дитя” у період після народження, але й із дефіцитом мікронутрієнтів, який виникає на пре- та післянатальному етапах розвитку внаслідок незбалансованого харчування, зловживання алкогольними напоями, курінням вагітних та матерів-годувальниць із соціально дезадаптованих родин [1, 33, 43, 133]. Крім того, має значення вплив раннього штучного, не завжди адаптованого до віку та функціонального стану дитини, вигодовування. Під впливом негативних факторів відбувається порушення адаптаційних можливостей дитини, що призводить до виникнення патологічних станів з боку органів та систем [82, 85, 110, 114].

1.1. Роль мікронутрієнтів на пре- та післянатальному етапах розвитку дитини

Мікроелементози - надзвичайно актуальна проблема сучасної медицини, що визначається частотою і тяжкістю екологічно залежних захворювань, які виникають у наслідок техногенного прогресу та стану довкілля. Крім того, в харчовому раціоні спостерігається зменшення питомої ваги есенціальних та міnorних компонентів їжі, насамперед мікроелементів. Ці явища лежать в основі розвитку мікроелементозів. Вони можуть перебігати субклінічно або викликати різноманітні хвороби [1, 22, 33, 52, 78].

Дані статистичних досліджень останнього десятиріччя свідчать про дефіцит мікронутрієнтів у більшій частини населення. У залежності від регіону їх дефіцит коливається у дітей від 14 % до 50 %, у вагітних – від 40 % до 77 % [33, 78, 166]. Найбільш схильні до розвитку мікронутрієнтної недостатності вагітні жінки та діти в критичні періоди розвитку. Саме мінерали та мікроелементи сприяють функціональній активності органів та систем жінки під час вагітності, оптимальному стану плаценти та розвитку плоду [112, 166]. Під час вагітності обмін мінеральних речовин значно ускладнюється, тому що виникає нова система – фетоплацентарний комплекс. Кожна частина цієї системи (плід, плацента, навколоплідні оболонки та води) бере активну участь у цьому процесі.

Нестача мікроелементів під час вагітності негативним чином позначається не тільки на здоров'ї вагітної жінки, але й на розвитку плоду. Збільшується ризик перинатальної патології, частоти недоношеності, вроджених вад розвитку, порушень фізичного та нервово-психічного розвитку дітей [33, 83]. На даний час більш ніж у 70 % новонароджених спостерігаються різні відхилення у стані здоров'я [42, 52, 78].

1.1.1. Йодний дефіцит та його вплив на розвиток дитини

Серед патологічних станів, які виникають унаслідок незбалансованого харчування, найпоширенішими є йододефіцитні захворювання (ЙДЗ). Майже третина населення нашої планети мешкає в регіонах із існуючим йодним дефіцитом (ЙД) та входить до так званої “групи ризику” розвитку ЙДЗ. Дефіцит йоду є найчастішою причиною уродженого гіпотиреозу і розумової відсталості. За даними дослідників, понад 2/3 дітей, які мешкають у йододефіцитних регіонах, мають відхилення за тими або іншими показниками інтелектуального розвитку. Діти, які мешкають у йододефіцитному регіоні, погано засвоюють шкільну програму, мають знижену увагу та низький рівень сприйняття інформації. У регіонах із вираженим, помірним і навіть легким ЙД коефіцієнт IQ на 10 % – 15 % менший, ніж у місцевостях із достатнім вмістом йоду у продуктах харчування [2, 7, 59]. Щорічно у ста тисяч новонароджених діагностують кретинізм, причиною якого є ЙД [8, 13, 44]. Близько мільярда мешканців планети мають клінічні прояви ЙДЗ: 750 млн. страждають на зоб, крайній ступінь йодної недостатності – кретинізм мають 6 млн. Передчасне переривання вагітності, збільшення кількості мертвонароджених немовлят, косоокість та туговухість новонароджених, затримка фізичного та нервово-психічного розвитку – далеко не повний перелік негативного впливу ЙДЗ на людину [2, 4, 7, 13, 32, 44]. ЙД вважається провідною причиною розумової недостатності, яка може бути попереджена [7, 14, 20, 83, 136].

ЙД є проблемою, безпосередньо пов'язаною із харчуванням населення. У залежності від віку та функціонального стану організму для нормального функціонування ЩЗ людині необхідно отримувати 90-250 мкг йоду щодня. Найбільш виражена потреба у йоді спостерігається в періоди інтенсивного росту та дозрівання (у дитячому віці), під час вагітності та лактації, оскільки плід та новонароджена дитина отримують цей мікронутрієнт виключно з організму матері, а особливості гормонального фону вагітної жінки сприяють збільшенню витрат йоду [47, 49, 58, 73, 83, 93, 103].

У 2007 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), Міжнародна рада з контролю за йододефіцитними захворюваннями (МРКЙДЗ), Дитячий фонд ООН (ЮНІСЕФ) збільшили рекомендований рівень надходження йоду для організму жінок під час вагітності та лактації з 200 мкг до 250 мкг на добу. Проте, на сьогодні у світі не існує єдиних рекомендацій щодо вживання йоду дітьми в ранньому віці. ВООЗ зазначає, що діти у віці 0-5 років потребують щоденного надходження 90 мкг йоду, в той же час, Institute of Medicine (ІОМ, США) наголошує, що дітям цього віку потрібна більша кількість – 110-130 мкг/добу. У деяких країнах існують свої затверджені рекомендації щодо добового споживання мікроелемента, які коливаються від 35 до 130 мкг/добу. Так у дітей першого півріччя життя норматив коливається від 40 мкг/добу у Франції та Німеччині до 110 мкг/добу у США; у другому півріччі – від 50 мкг/добу у Швейцарії до 130 мкг/добу у США, у той же час в Іспанії він складає лише 35 мкг/добу протягом усього першого року життя, в Україні - 90 мкг/добу. На другому році рекомендована норма вживання йоду складає 70-90 мкг/добу [14, 22, 121, 131, 138, 141, 217, 219].

Основними природними джерелами йоду для людини є продукти харчування рослинного та тваринного походження, питна вода. Існують середні показники вмісту цього мікроелемента в окремих продуктах, однак вони є орієнтовними, оскільки залежать від концентрації йоду в ґрунті певної місцевості. Крім того, забруднення територій важкими металами, вугільними сланцями, пестицидами, широке використання мінеральних добрив може порушувати всмоктування йоду кореневою системою рослин. Саме значне погіршення екологічної ситуації у світі протягом останніх десятиріч призвело до значного розширення географії ЙД. На цей час вважається, що лише морська риба та морепродукти мають у своєму складі кількість йоду, достатню для забезпечення потреби організму при щоденному їх вживанні. Проте ці продукти вживаються нерегулярно [15, 30, 31, 64, 90, 93].

Новонароджені є вкрай чутливими до ЙД. Саме в цей віковий період потреба в йоді та тиреоїдних гормонах (ТГ) є максимальною. Причиною

особливої чутливості немовлят до несприятливих ефектів ЙД є поєднання досить низького вмісту йоду в їх ЩЗ та дуже високого рівня його інтратиреоїдного обміну. Добова потреба у йоді доношеного новонародженого складає 15 мкг/кг та зменшується майже у 2 рази на кінець першого року життя (у дорослого ця величина дорівнює 2 мкг/кг). Тому навіть легкий ЙД на першому році життя здатний негативно впливати на функцію ЩЗ дитини [44, 46, 72, 73, 122, 139].

Йод є головним субстратом для утворення гормонів ЩЗ. Верхня межа безпечного споживання йоду в різних вікових групах є досить високою та, відповідно до рекомендацій ВООЗ, складає 150 мкг/кг/добу для дітей першого півріччя життя, 140 мкг/кг/добу – у віці 7-12 міс., 50 мкг/кг/добу для дітей від одного до шести років і більш старших, а для матерів-годувальниць – 40 мкг/кг/добу [130, 136, 137, 142].

Для нормального функціонування щитовидної залози людині необхідно отримувати 90-250 мкг йоду щодня в залежності від віку та функціонального стану організму (табл.1.1).

Таблиця 1.1

Рекомендовані рівні надходження йоду до організму
(ВООЗ/МККЙДЗ/ЮНІСЕФ, 2007)

| Контингент | Норма йоду |
|----------------------------------|------------|
| Діти молодшого віку (0-59 міс) | 90 мкг |
| Діти шкільного віку (6-12 років) | 120 мкг |
| Підлітки та дорослі (з 12 років) | 150 мкг |
| Вагітні та жінки-годувальниці | 250 мкг |

Частота та виразність проявів дефіциту йоду залежить від ступеня його тяжкості, який у різних країнах і навіть окремих регіонах може коливатися від незначного до тяжкого [13, 14, 65, 84].

Ендемічний кретинізм є найтяжчим проявом ЙДЗ. Це захворювання характеризується трьома основними рисами: епідеміологічним зв'язком з вираженим дефіцитом йоду, якого можна уникнути відповідною йодною

корекцією, та особливими клінічними проявами (характерне обличчя, виражені порушення інтелектуального розвитку, глухонімота, спастична ригідність кінцівок, патологія ЩЗ, що не піддається лікуванню) [17, 46, 93, 110, 146].

Р. Мак Карісон ще в 1908 році виділив два варіанти ендемічного кретинізму: неврологічний ендемічний кретинізм, якому притаманні ознаки раннього внутрішньоутробного ушкодження мозку з вираженою затримкою розумового розвитку дитини без симптомів гіпотиреозу, та міксематозний ендемічний кретинізм, для якого характерна клініка гіпотиреозу (значне відставання в розумовому та фізичному розвитку, порушення статевої функції). У подальшому Delange F. виділив крім цього ще декілька перехідних форм [135, 143, 148, 160, 163].

В умовах дефіциту йоду внаслідок додаткової стимуляції ЩЗ у новонароджених відбувається збільшення концентрації тиреотропного гормону (ТТГ) $> 5,0$ мМО/л, що трактується як транзиторна неонатальна гіпертиреотропінемія, у разі значного зростання ТТГ (≥ 20 мМО/л) визначається транзиторний неонатальний гіпотиреоз, який є ознакою гіпофізарно-тиреоїдної дизадаптації плоду [13, 17, 23, 58, 102, 141]. За літературними даними, тиреоїдний статус у дітей, які перенесли транзиторну неонатальну гіпертиреотропінемію, характеризується тенденцією до підвищення рівня ТТГ та проявами субклінічного гіпотиреозу (СГ) у майбутньому [107, 122, 137]. Нетривале порушення адаптації гіпофізарно-тиреоїдної системи у новонароджених у постнатальний період часто спостерігається серед дітей, які мешкають у країнах з помірним йододефіцитом. За даними бельгійських вчених, у трьох із чотирьох новонароджених у країні спостерігаються прояви транзиторного гіпотиреозу (ТГ) [141, 156]. Клінічні симптоми ТГ неспецифічні: в'ялість, мармуровість, пастозність шкірних покривів, поганий апетит, зригування, схильність до закрепів, тривала жовтяниця, м'язова гіпотонія, анемія. Поширення ТГ у новонароджених коливається від 1 % до 14 %. У недоношених він виявляється в чотири рази частіше, ніж у доношених дітей. У разі тяжкої йодної недостатності у 10 % новонароджених розвивається тяжкий

транзиторний гіпотиреоз. Ризик розвитку ТГ підвищується із збільшенням ступеня недоношеності дитини. У більшості частини новонароджених функція ЩЗ відновлюється до кінця першого місяця життя. Але на думку багатьох авторів, перенесений у неонатальному періоді ТГ несприятливо впливає на подальший фізичний, нервово-психічний, мовленнєвий розвиток дітей, стан їх здоров'я та процеси адаптації [13, 44, 46, 52, 73, 142].

Дослідження останніх десятиріч встановили, що в умовах ЙД підвищується рівень захворюваності дітей, знижуються показники їх фізичного розвитку, погіршується стан репродуктивної системи у підлітків [1, 22, 45, 59, 154]. Проте найбільш негативно нестача йоду впливає на формування ЦНС та інтелекту. Тяжкий дефіцит йоду в період внутрішньоутробного розвитку значно погіршує процеси диференціації головного мозку плоду, обумовлює зміни його архітектоніки, що в подальшому реалізується розумовою відсталістю або зниженням когнітивних функцій [7, 14, 47, 93, 148]. Крім виражених форм розумової відсталості, дефіцит йоду обумовлює порушення інтелектуального потенціалу всього населення. У зв'язку з цим медико-соціальне та економічне значення йодного дефіциту полягає у суттєвій втраті інтелектуального, освітнього та професійного потенціалу нації [64, 93, 219, 220, 227].

Оцінити ступінь тяжкості дефіциту йоду можливо за рівнем медіани йодурії Згідно з рекомендаціями ВООЗ, медіана йодурії, яка орієнтує щодо недостатнього йодного забезпечення, складає: у вагітних – менше 150 мкг/л, у матерів-годувальниць та дітей до двох річного віку – менше 100 мкг/л. Проте, враховуючи сучасні рекомендації щодо споживання йоду дітьми раннього віку (90 мкг/добу), експерти ВООЗ вважають, що в цьому віці йодурія в нормі повинна бути не менш 150-220 мкг/л [139, 215, 241]. Так F. Delange at al. (2007) у своїх дослідженнях йодної забезпеченості дітей віком 6-36 міс., які вживали 90 мкг йоду щоденно протягом 30 тижнів, продемонстрував, що їх йодурія була в межах 220-240 мкг/л [137, 146, 163].

У світі поширеність регіонів із нестачею йоду в біосфері досить значна. Тривалий час вважалося, що ЙД існує лише на територіях з окремими

географічними характеристиками – в гірських місцевостях, віддалених від моря. Проте, численними дослідженнями встановлено, що від нестачі йоду може страждати й населення приморських територій та мегаполісів [2, 15, 23, 24, 26, 45].

Хоча в багатьох розвинутих країнах йодна недостатність ліквідована повністю, у деяких країнах світу вона все ще виявляється в різних ступенях тяжкості, в т.ч. й у високорозвинених країнах Європи. За даними ВООЗ, на сьогодні ЙДЗ є актуальними більше, ніж для 140 країн світу, у т.ч. і для України. На даний час ВООЗ створено глобальну базу даних щодо поширеності у світі ЙДЗ, згідно з якою на територіях з недостатнім вмістом йоду проживає більше 2 млрд. жителів планети, при цьому 740 млн. людей мають ендемічний зоб, 43 млн. страждають на розумову відсталість внаслідок дефіциту йоду [238, 241]. На підставі даних ВООЗ, відомо, що найліпша ситуація з йодним забезпеченням існує на американському континенті, де частота ЙД мінімальна (10,1 %), а більше 90 % домогосподарств використовують йодовану сіль. Найгірша ситуація склалася в Європі, у т.ч. й країнах Співдружності Незалежних Держав (СНД), де на йододефіцитних територіях проживає 59,9 % населення та лише 27 % домогосподарств використовує в харчуванні йодовану сіль. У країнах Африки від ЙД страждає 42,6 % населення, у Східному Середньомор'ї – 54,1 %, країнах Південно-Східної Азії – 39,8 %, Західно-Тихо-океанському регіоні – 24,0 % [45, 59, 79, 127, 142].

В Україні традиційно за радянських часів до йододефіцитних регіонів відносили насамперед Західноукраїнські області (Львівську, Івано-Франківську, Чернівецьку, Тернопільську, Закарпатську, Рівненську, Волинську) [90, 94, 127]. Дослідження останніх років продемонстрували актуальність цієї проблеми для регіонів, постраждалих внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, центральних та північних областей (Вінницької, Полтавської, Хмельницької, Чернігівської, Київської, Житомирської, Черкаської) [15, 61]. Загальнонаціональне дослідження вживання населенням мікронутрієнтів, проведене у 2002 р. Інститутом ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка, Інститутом

медицини праці АМН України спільно з ЮНІСЕФ, висвітлює наявність ЙД на всій території України [59, 67, 70, 101, 111, 112].

До останніх років питання щодо наявності ЙД у східних областях було дискусійним, проте епідеміологічні дослідження, проведені кафедрою педіатрії факультету післядипломної освіти Луганського державного медичного університету під керівництвом проф. Резнікової А.Л. та проф. Маменко М.Є. з 2002 по 2013 рр., продемонстрували наявність йодного дефіциту не лише на фоні антропогенного забруднення в промислових містах, але й в сільськогосподарських районах області [58, 59, 60, 61]. Було доведено, що поширеність ЙДЗ серед дітей молодшого шкільного віку відповідає ЙД легкого ступеня тяжкості [64, 65, 66, 67].

1.2. Розвиток нервової системи дітей раннього віку в нормі та в умовах порушення функціонування гіпофізарно-тиреоїдної системи

За даними В. І. Гріщенка (2013), 2/3 від усіх захворювань нервової системи беруть свій початок в антенатальному періоді. Розвиток нервової системи на антенатальному етапі має декілька стадій: дорзальна індукція або первинна нейруляція (3-4 тиждень гестації), вентральна індукція (4-6 тиждень), нейрональна проліферація (2-4 місяці), міграція (4-5 місяці), організація (6-9 місяці) та мієлінізація (продовжується в постнатальному періоді) [3, 42, 57]. На всіх стадіях розвитку нервова система перебуває під впливом ГТС, спочатку материнської, а пізніше – власної [148, 157, 164, 167].

За фізіологічного перебігу вагітності в I триместрі завдяки значному та швидкому зростанню рівня хоріонічного гонадотропіну відбувається вірогідне підвищення вмісту тироксину (T_4) та транзиторне зменшення тиреотропної активності аденогіпофізу. У кожної п'ятої вагітної в цей час рівень тиреотропіну (ТТГ) може бути нижчим за нормальні показники, у 1-2 % жінок виникає гестаційний транзиторний гіпертиреоз, який нівелюється у II триместрі. Зазвичай вміст ТТГ протягом другого та третього триместрів стабілізується в межах

нормальних показників [157, 158, 169]. Починаючи з I триместру вагітності, стимулюється синтез естрогенів, що призводить до підвищення продукції тироксину зв'язуючого гормону (ТЗГ), вміст якого на 16-20 тижнях зростає вдвічі. Підвищення рівня ТЗГ обумовлює збільшення вмісту загального тироксину та зменшення вільного, біологічно більш активного T_4 , що, у свою чергу, супроводжується зростанням вмісту ТТГ та додатковою стимуляцією ЩЗ. При достатній кількості йоду, що надходить до організму вагітної, такі зміни легко компенсуються та рівень T_4 залишається незмінним – розвиток нервової системи плоду відбувається фізіологічно [156, 157, 159, 162, 164, 165, 167]. Якщо в цей період надходження йоду до організму вагітної обмежено та не є достатнім, формуються субклінічний або маніфестний гіпотиреоз.

Захворювання ЩЗ, що супроводжуються порушенням її функції, негативно впливають на всі ланки обміну речовин, що у свою чергу відбивається на процесах ембріогенезу, плацентації та перебігу вагітності. Як свідчать дані літератури, у жінок з ендемічним зобом вагітність та пологи перебігають із підвищеною частотою таких ускладнень як хронічна внутрішньоутробна гіпоксія плоду, дискоординація пологової діяльності, загроза переривання вагітності, гестози тощо [170, 171, 176]. Недоношеність плоду в таких випадках реєструється у 18 %, затримка внутрішньоутробного розвитку плоду – у 38,5 % [178, 180, 181]. За даними D. Glinoer (2014), порушення функції ЩЗ у жінок, у тому числі за умов йодної недостатності, у 68,2 % призводить до перинатальних уражень головного мозку новонародженого та аномалій розвитку плоду (гідроцефалії, мікроцефалії) [157].

На етапі внутрішньоутробного розвитку саме тиреоїдні гормони матері є найважливішими регуляторами формування та розвитку головного мозку плоду, тому зниження функціональної активності ЩЗ матері в першій половині гестації призводить до незворотного погіршення процесів диференціації головного мозку плоду, викликаючи в ньому дегенерацію, змінюючи його архітекtonіку та зменшуючи розміри, що значно погіршує генетичні можливості інтелектуального розвитку дитини [14, 42, 76, 105, 112, 133].

Протягом перших трьох місяців вагітності (стадія первинної нейруляції, вентральної індукції та початок нейрональної проліферації) материнські ТГ забезпечують формування найбільш значущих структур головного мозку плоду (кори, підкоркових ядер, мозолястого тіла, субарахноїдальних шляхів), равлика слухового аналізатора, очей. У разі дефіциту ТГ матері в цей період дитина має характерні розлади, які залежать від ступеня ЙД та проявляються різними порушеннями, від ендемічного кретинізму до легких психомоторних порушень (при помірному ЙД), що проявляються розладами моторики та мовлення, незграбністю. Зміни, що відбулися на етапі диференціації головного мозку, є фатальними та не піддаються корекції [147, 148].

Із другої половини вагітності, коли ЩЗ плоду починає активно функціонувати, під впливом власних ТГ відбуваються процеси симпатогенезу та мієлінізації нервових волокон, формуються асоціативні зв'язки та провідникова система ЦНС, що в подальшому визначає здібності дитини до абстрактного мислення та визначає інтелектуальний потенціал. Зниження функціональної активності ЩЗ на цьому етапі призводить до значного погіршення інтелектуальних здібностей дитини, однак своєчасне виявлення та корекція порушень протягом першого року життя можуть нормалізувати процеси нервово-психичного розвитку дитини [5, 6, 7, 16, 43, 73, 148].

Крім того, на ранніх етапах внутрішньоутробного існування ТГ регулюють експресію низки генів, що забезпечують розвиток ЦНС та синтез специфічних білків. Одним із таких білків є нейрогранін, вміст якого в головному мозку при дефіциті тиреоїдних гормонів зменшується, внаслідок чого на будь-якому етапі формування мозку можуть статися незворотні зміни. Гормони ЩЗ відіграють роль своєрідного “таймеру”, який забезпечує чітку послідовність у процесах формування, дозрівання та функціонування нервової системи.

Таким чином, у розвитку ЦНС дитини, з точки зору впливу ТГ, виділяють три періоди: перший – до 10-12 тижнів вагітності; другий – після дванадцятого тижня вагітності до пологів; третій – післянатальний період.

До 10-12 тижнів внутрішньоутробного життя плід є повністю залежним від материнських ТГ. Саме в цей час відбувається нейрогенез та існує високий ризик ураження головного мозку внаслідок гіпотироксинемії вагітної. Дегенеративні процеси, що відбуваються в головному мозку плода в цей час, є незворотними. Morreale de Escobar G. із співавт. (2004) своїми дослідженнями довели, що навіть легкий дефіцит ТГ в ембріональному періоді розвитку, який не викликає суттєвих ментальних порушень, може завадити реалізації генетичного рівня інтелектуальних можливостей [180].

У другому періоді відбувається спільний вплив материнських та фетальних ТГ, які впливають на процеси дозрівання нейронів, нейрональну міграцію та симпатогенез. У цей час у головного мозку плоду зростає кількість Т₃-рецепторів, а недостатнє йодне забезпечення організму вагітної та плоду реалізується зниженням темпів нервово-психічного розвитку дитини [148, 159, 162, 164].

У післянатальному періоді (третій період) рівень забезпеченості дитини ТГ залежить виключно від активності власної ЩЗ. Протягом цього часу в організмі дитини продовжуються процеси дозрівання нейронів, гліогенез, мієлінізація та формування нейрональних зв'язків. При цьому головний мозок залишається чутливим до дефіциту ТГ протягом двох - трьох років життя, а за деякими джерелами – і значно довше [195, 206, 208, 216]. У цей час ТГ продовжують суттєво впливати на функцію головного мозку: підвищують рівень обмінних процесів; посилюють енергетичний обмін та пресорний катехоломіновий ефект; активізують функціональну активність ЦНС, інтелектуальну працездатність дитини, здатність до навчання. Тому зниження рівня ТГ у цей час негативно впливає на інтелектуальні здібності дитини [148, 171, 184].

Доведено, що зниження IQ населення в йододефіцитних регіонах обумовлено не зростанням частоти випадків неврологічного кретинізму, а збільшенням кількості людей із ментальними та легкими психомоторними порушеннями [55, 57, 59, 61].

Ментальні порушення у дітей часто є помітними лише в шкільному віці, що знижує їх можливості в майбутньому здобути інтелектуальні професії. Більше 2/3 дітей, які проживають в йододефіцитних регіонах, мають відхилення за тими чи іншими показниками інтелектуального розвитку, погано навчаються в школі, незадовільно виконують психомоторні тести, мають порушення моторики, слуху та мовлення [43, 73, 148, 162, 164].

Дослідження цієї проблеми вітчизняними науковцями також довели, що у дітей із ендемічним зобом частіше спостерігаються порушення когнітивних функцій, що проявляється дефіцитом уваги, порушенням пам'яті, психоемоційними розладами у вигляді астенії, зниженням працездатності та опірності стресу [64, 135, 207, 213, 218, 220, 222]. За даними Єрохіної О.І. (2008) у дітей з тиреоїдною патологією відбувається погіршення психоемоційного стану з віком [18].

1.3. Серотонін та кортизол, як маркери адаптації та стресового стану дитини

Разом із продукцією гормонів в організмі дитини відбувається синтез інших активних сполук, які здатні впливати на функціональний стан ГТС, фізичний та нервово-психічний розвиток. Однією з таких речовин є біогенний амін серотонін. Серотонін (5-гідроксітриптамін) утворюється в організмі в результаті перетворення амінокислоти L-триптофану. Він міститься в різних органах та тканинах.

Фізіологічна роль серотоніну багатогранна. Він відіграє суттєву роль на етапах раннього ембріогенезу. Вченими було виявлено серотонін у клітинах плоду, ще на до нервових етапах розвитку. Відомі нейротрофічні ефекти впливу серотоніну на нервову тканину, що розвивається. Так в ембріональному періоді серотонін впливає на проліферацію нейроглії, диференціювання нейронів, мієлінізацію аксонів та прискорює дозрівання нервової системи. За його участю в ранньому неонатальному періоді відбувається розгалуження нейронів. В

експериментальних роботах було доведено негативний вплив серотоніну на нервову тканину в критичні періоди розвитку нервової системи. Під час антенатальної гіпоксії уповільнюється вrostання серотонінергічних волокон в гіпокамп та кору головного мозку, підсилюється дегенерація серотонінергічних аксонів та відбувається порушення балансу біогенних амінів у нервовій системі плоду та новонародженого. Медіаторна роль його вперше була доведена B.B. Brodie, P.A. Shore в 1957 р.. Серотонін, що синтезується специфічною системою нейронів, рухається по аксонах, досягає їх терміналей і, вивільнюючись, взаємодіє із серотонінергічними рецепторами інших нейронів. Серотонінергічна система мозку бере участь в регуляції загального рівня активності ЦНС, циклів сну і бадьорості, загальної рухової активності, емоційної поведінки, процесів пам'яті та навчання [55, 81]. Основна кількість нейронів, здатних синтезувати серотонін, знаходиться в дев'яти ядрах шва (*nuclei raphe*), що розміщені в центральній частині середнього і довгастого мозку. Нейрони ядер та їх аксони розглядають як специфічну серотонінергічну систему мозку.

За межами ЦНС серотонін стимулює скорочення гладкої мускулатури, має судинозвужувальний ефект, підсилює перистальтику кишечника, має бронхоспастичну дію, а також викликає агрегацію тромбоцитів.

Доведено, що серотонін утворюється також і в епіфізі. Функціонально активні пінеалоцити здатні селективно зв'язувати у крові амінокислоту триптофан, яку вони піддають гідроксилюванню та декарбоксилюванню завдяки присутності достатньої кількості триптофангідроксилази та декарбоксилази ароматичних амінокислот, у результаті чого утворюється епіфізарний серотонін. Він є початковим продуктом для біосинтезу цілої низки індолів – сполук, які схожі за структурою та різні за функціональною активністю. Синтезований серотонін метаболізується в пінеальній залозі різними шляхами: завдяки О-метилуванню утворюється 5-метокситриптамін, який також піддається окислювальному дезамінуванню та подальшому О-метилуванню з утворенням 5-окси- та 5-метокситриптофолів. Реакція N-ацетилювання серотоніну до NaC каталізується ферментом N-ацетилтрансферазою, активність якої вночі може

підвищуватися до 100 разів. На цьому етапі в молекулу індолу включається ацетильна група, донором якої є ацетилКо-А. NaC O-метилується до мелатоніну. Ця реакція каталізується гідроксиіндол-О-метилтрансферазою, а донором металних груп є S-аденозилметіонін, який утворюється в організмі з метіоніну – незамінної амінокислоти, що надходить до організму з продуктами харчування [80, 84]. Для пінеальної залози є характерним підвищення її функціональної активності вночі, особливо після 24-ї години. Причому функціональна активність епіфізу перебуває в протифазі з функціональною активністю гіпофізу [38].

Ще у 60-х роках минулого століття в наукових роботах було висловлено припущення про важливу роль тучноклітинного серотоніну у синтезі тиреоїдних гормонів (ТГ) [80, 170]. У ході досліджень було встановлено, що тканинні базофіли ЩЗ не синтезують серотонін, а шляхом захоплення його з оточуючих тканин регулюють рівень біоамінів в оточенні фолікулів. Характер серотонінергічної регуляції тиреоїдної функції залежить від умов дії медіатора. Результати дослідження дозволили зробити висновок, що присутність серотоніну в інкубаційному середовищі надає подібно тиреотропному гормону (ТТГ) пряму стимулюючу дію на тиреоцити і підвищує чутливість тиреоцитів до ТТГ. Крім того, було доведено, що серотонін стимулює проліферацію тиреоцитів, активує анаболічні процеси через гуанілатциклазні механізми клітинної регуляції. Встановлено, що обмін біоамінів головного мозку є чутливим до змін у тиреоїдному статусі. Так, в організмі дорослої людини при гіпертиреозі вміст серотоніну в тканинах головного мозку збільшується, а при гіпотиреозі навпаки, знижується. Таким чином, нейромедіатори модифікують тиреоїдину продукцію, а з іншого боку синтез нейромедіаторів перебуває під контролем ТГ [170].

Крім того, у ЦНС серотонін відіграє роль медіатора синаптичної передачі нервових імпульсів. За даними літератури, у дітей при виникненні стресової ситуації для організму рівень серотоніну підвищується. Так А.А. Невірковець (2005) при обстеженні новонароджених з гіпоксичним ураженням ЦНС виявив підвищення цього нейромедіатору у сироватці крові [84]. Т.М. Клименко у своїх

наукових роботах також вказує на підвищення серотоніну в сироватці недоношених новонароджених з тяжкими церебральними порушеннями, причому серед дітей із більш вираженими проявами патології рівень серотоніну був значно вищим [38].

Підвищення рівня цього біогенного аміну знаходили у сироватці крові дітей раннього віку з синдромом “гіперактивної дитини”. Вважають, що саме за рахунок високої концентрації серотоніну в крові, у дітей присутня підвищена дратівливість, неспокій та має місце порушення сну [140]. Зниження концентрації цього нейромедіатора в сироватці крові, навпаки, спроможне викликати депресивні стани, аутизм та навіть схильність до суїциду [170].

Таким чином, існує певний взаємозв’язок серотонінергічної системи з нервовою та гіпофізарно-тиреоїдною. У залежності від функціонального стану тієї чи іншої системи змінюється й рівень продукції цього біогенного аміну та навпаки, в залежності від рівня продукції серотоніну змінюється функціональна активність ЦНС та ендокринної системи [55].

Суттєва роль в адаптаційних реакціях належить гуморальним регуляторним системам, особливе місце серед яких займає гіпоталамо-надниркова система. Вплив стресових факторів викликає складні зміни та комплексну реакцію усіх ланок нейроендокринної системи, що призводить до кардинальної перебудови метаболічних процесів та змін реактивності організму. В основі цих процесів лежить хронічна стресова реакція – одна з неспецифічних патофізіологічних реакцій організму, яка виникає при багатьох захворюваннях та при тривалому впливі різноманітних ушкоджуючих факторів.

Особливе місце в здійсненні адаптаційних реакцій належить наднирковим залозам. Провідну роль відіграють глюкокортикоїди, а саме кортизол.

Кортизол відіграє суттєву роль в процесах адаптації людини до існуючих умов, формує вегетативні функції, когнітивні, поведінкові та емоційні реакції, тому в останні роки приділяється значна увага визначенню зв’язку між рівнем гормону стресу – кортизолу та нервово-психічним розвитком дитини [207]. Важливим для розвитку мозку є також сприятливе оточення дитини, а саме присутність батьків та

їх опікування. Відсутність батьківського піклування, соціальна депривація негативно впливають на психічний стан дитини та спроможні викликати хронічний стрес в організмі, що розвивається. Без регулярної близькості до батьків дитина не тільки страждає від підвищення рівня гормонів стресу, що впливає на функціонування мозку, емоційних, поведінкових здібностей дитини, але й формує інтелектуальну недостатність [147, 191]. За даними закордонних дослідників, вміст кортизолу в слині серед немовлят дитячого будинку був набагато вищим, ніж у немовлят, які виховувалися в родинах. Причому діти з підвищеним рівнем кортизолу мали недостатній когнітивний розвиток [184]. Пеньков А. Ю. та співавтори, вказують на підвищення рівню кортизолу у дітей дошкільного віку в умовах депривації в порівнянні з рівнем кортизолу у дітей того ж віку, що виховуються в повних родинах [92].

З іншого боку, тривалий вплив негативних факторів на соматичний стан дитини, також викликає активацію продукції стресових гормонів. Так за даними Токарчук Н. І. та Чигир Н. В. (2014), рівень кортизолу в сироватці крові дітей з гіпотрофією перевищував у 2,7 раз показники у здорових дітей першого року життя [114]. Шейбак Л. Н. вказує на підвищення цього гормону у дітей раннього віку, народжених від матерів із ожирінням. Крім того, існує певний взаємозв'язок між функціональним станом ГТС та рівнем кортизолу. Так Попова Є. В. та Гусарова Є. Е. (2015 р.) у своїх дослідженнях довели, що в кожного третього пацієнта з гіпотиреозом спостерігається підвищення рівня кортизолу в сироватці крові, тобто тривале порушення функціонування ГТС є стресовим фактором для організму людини [27, 53, 135].

1.4. Перинатальні ураження центральної нервової системи та сучасні підходи до їх корекції

Останнім часом спостерігається збільшення так званих перинатальних уражень ЦНС – патологічних станів, які виникають під впливом різноманітних негативних впливів на етапі вагітності та в пологах [3, 18, 40, 71]. Власне сам

процес переходу до позаутробного існування вимагає від новонародженого максимальної напруги адаптаційних механізмів. За умови фізіологічного перебігу вагітності та пологів адаптаційний період минає без патологічних наслідків для органів і систем. Якщо тканина головного мозку ушкоджується унаслідок дії ендо- та екзогенних факторів, адаптаційні процеси страждають та з'являються клінічні ознаки ураження ЦНС різного ступеня виразності.

Класифікація МКХ-10 поєднує клінічні ознаки захворювання з даними, які отримані при використанні параклінічних методів обстеження, та виділяє декілька форм ураження нервової системи за етіопатагенезом та клінічними проявами: пологова травма НС; гіпоксичне ішемічне ушкодження ЦНС; ураження НС при інфекційних захворюваннях, специфічних для перинатального періоду; гемолітична хвороба у плода та новонародженого; вроджені вади розвитку НС (деформації та хромосомні аномалії); інші захворювання та патологічні стани нервової системи, які діагностуються в перинатальному періоді (поєднані чинники ураження НС). Крім того, виділяють три періоди: гострий – до одного місяця, відновний – до одного року та період віддалених наслідків. Особливістю гострого періоду є домінування загально - мозкових порушень без виражених локальних симптомів. Відновний період перинатального ураження ЦНС настає після гострої стадії хвороби і характеризується зниженням виразності неврологічної симптоматики та нормалізації гемодинаміки. Період віддалених наслідків, при відсутності лікування та нормалізації функціонального стану ЦНС, настає приблизно через рік після народження дитини та характеризується яскравими клінічними проявами ураження нервової системи [75].

Класифікація уражень нервової системи у дітей та підлітків за редакцією В.Ю. Мартинюка (2001) виділяє наступні синдроми відновного періоду (період немовляти): синдром рухових порушень, бульбарний, псевдобульбарний, затримки стато-кінетичного розвитку (до одного року життя), психічного та мовленнєвого розвитку (до трьох років життя) та інші, які об'єднують певну сукупність симптомів, але не дають підстав для постановки неврологічного

діагнозу [72]. Саме синдромологічний підхід у даний час є домінуючим у вітчизняній школі дитячої неврології як при постановці діагнозу, так і при визначенні тактики подальшого ведення хворих.

На думку багатьох дослідників, саме в цей період нервова система дитини є найбільш пластичною та при адекватному лікуванні можливе поновлення пошкоджених морфологічних структур, повна нормалізація функціонального стану та подальший гармонійний розвиток дитини [70, 78]. Існує багато шляхів корекції та лікування перинатальних уражень нервової системи у дітей раннього віку. Так Євтушенко С.К. та Яновська Н.В. (2007) рекомендують використання нейропротекторів, а саме, похідних цитіколіну протягом 2-х місяців з метою покращення стато-кінетичного та когнітивного розвитку дитини [19]. За думкою Швейкіної В.Б. та Мартинюка В.Ю. (2007) препарати цитіколіну варто призначати передчасно народженим дітям з перинатальною патологією нервової системи [125]. Хорошкіна Л.А. та Дулінець В.В. (2011) вважають доцільним використання судинних препаратів для покращення кровообігу та метаболічних процесів у ЦНС дітей раннього віку [121]. На думку Кирилової Л.Г. (2010), позитивний вплив на нервово-психічний розвиток дитини раннього віку з перинатальним ураженням нервової системи мають вітаміни групи В [34]. Однак єдиного підходу до лікування дітей із перинатальними ураженнями ЦНС на даний час не існує.

Останнім часом усе більше дослідників сходиться на думці, що основним принципом терапії є підтримка власних адаптаційних механізмів, тактика спостереження та мінімізація активних медикаментозних втручань [73, 80, 129].

Особлива увага приділяється соціальній реабілітації таких дітей. У кожному обласному місті створені центри реабілітації дітей з перинатальними ураженнями ЦНС. У лікувально-профілактичних закладах впроваджена модель медико-соціальної реабілітації дітей з органічними ураженнями нервової системи «Тандем-партнерство», «Дитина-сім'я-фахівець» [82]. Медична складова комплексної реабілітації дітей з обмеженими можливостями здоров'я з періоду новонародженості полягає у створенні системи лікувально-

профілактичних заходів, спрямованих на попередження інвалідності, зменшення прошарку соціально-дезадаптованих дітей, впровадження сучасних моделей медико-соціальної реабілітації [18, 38, 70, 71, 72, 104].

Особливо перспективним вважається використання комплексних авторських інтегральних моделей реабілітації. Бобат-терапія – нейророзвиваюча терапія, яка спрямована на пригнічення патологічних тонічних рефлексів, поступальних реакцій та рухових стереотипів із подальшим відновленням статички і моторних навичок починаючи з періоду новонародженості [129]. Метод В. Войта полягає в лікуванні за допомогою рефлекс-локомоції (вроджені реакції рефлексорного повзання і рефлексорного перевертання), що передбачає можливість у новонароджених та дітей раннього віку «перетворити» патологічні реакції на фізіологічний руховий стереотип і запобігти формуванню органічного ураження ЦНС [73]. У науковій літературі є дані щодо ефективності кінезотерапії, що включає в себе методи лікування, які використовують активні і пасивні рухи та власне кінезотерапію – застосування гімнастичних вправ для збільшення сили, витривалості та рухливості пацієнтів [72]. Л.О. Панасюк та Р.В. Богуш (2013) вказують на ефективність застосування сенсорної інтеграції. Сенсорна інтеграція – це терапевтичний інструмент, якій базується на теоріях сенсорної переробки інформації, психології та неврології розвитку (розроблена J. Ayres). За допомогою цієї методики досягається отримання і переробка чуттєвих образів, організація мислення та почуттів для успішної діяльності на базі саморегулюючих функцій мозку [18, 38, 53].

Таким чином, проблемам фізичного, нервово-психічного розвитку та процесам адаптації дітей раннього віку присвячено велику кількість вітчизняних та закордонних досліджень. Найбільш активно вивчаються фактори впливу на ембріон та плід, механізми порушень та патологічні зміни, що виникають на етапі внутрішньоутробного розвитку дитини. У тому числі у вивченій літературі є публікації, присвячені негативному впливу йодного дефіциту та порушень тиреоїдного гормоногенезу на перебіг вагітності, закладку та формування органів та тканин, перш за все центральної нервової системи.

Активно дискутуються в науковій літературі питання корекції перинатально-обумовлених порушень. У цьому аспекті консенсусу до цього часу не досягнуто. Частина науковців та клініцистів вважає за необхідне вчасно провести активні терапевтичні заходи, у тому числі медикаментозні, для покращення функціональної активності ЦНС, інша віддає перевагу тактиці спостереження та мінімальним реабілітаційним втручанням.

У науковій літературі є дані щодо позитивного впливу йодної профілактики та покращення тиреоїдного статусу на фізичний та нервово-психічний розвиток дітей раннього віку. У той же час у наявних джерелах бракує даних щодо взаємозв'язку функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи, нервово-психічного розвитку, неврологічного статусу та адаптаційних можливостей дітей раннього віку. Обмаль інформації щодо впливу корекції тиреоїдного гормоногенезу шляхом дотації калію йодиду на функціональну активність мозкових структур, процеси адаптації та стресовий стан у дітей раннього віку з обтяженим перинатальним анамнезом. Саме вивченню зазначених питань присвячена дана робота.

РОЗДІЛ 2

МЕТОДИ ТА МАТЕРІАЛИ

Із метою вивчення впливу функціональної активності гіпофізарно-тиреоїдної системи на фізичний, нервово-психічний розвиток та процеси адаптації дітей раннього віку було проведено поглиблене клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження вихованців Луганського обласного будинку дитини № 2.

Дослідження здійснювалося після одержання висновку етичної комісії при ДЗ «Луганський державний медичний університет», інформованої згоди батьків та опікунів дітей. У первинному обстеженні взяли участь 123 дитини у віці від 2,5 до 3,5 місяців, які надійшли на виховання до будинку дитини в період із 2011 до 2013 року як діти, позбавлені батьківського піклування. Після виключення дітей із вродженими аномаліями розвитку (5/123, $4,1 \pm 1,7$ %) під спостереженням залишилось 118 вихованців будинку дитини: 56 ($47,5 \pm 4,6$ %) дівчаток та 62 ($52,5 \pm 4,6$ %) хлопчики.

Таким чином, критеріями включення до дослідження було: вік дитини на час надходження до будинку дитини від 2,5 до 3,5 місяців.

Критерії виключення: наявність вроджених вад та аномалій розвитку, передчасно народжені діти.

В якості цільової групи для проведення дослідження були обрані діти у віці від 2,5 до 3,5 місяців. Такий вибір було зумовлено наступним:

- абсолютна більшість дітей надходить на виховання до будинку дитини саме в цей віковий період;
- саме в цей віковий період дитина переживає складну адаптацію до позаутробного існування та вимагає максимальної підтримки;
- до 2,5 місяців минають транзиторні стани новонароджених, що дає можливість адекватно оцінити фізичний, нервово-психічний розвиток дитини та стан її здоров'я;

- у дітей цієї вікової групи зміни в нервово-психічному стані частіше є функціональними та при своєчасному втручанні можуть бути зворотними.

Дослідження складалося з наступних етапів:

- поглиблене клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження дітей, що надійшли на виховання до будинку дитини (безперервна суцільна вибірка);
- аналіз факторів, що впливають на фізичний, нервово-психічний розвиток, процеси адаптації дитини раннього віку та обґрунтування засобів корекції їх порушень;
- динамічне спостереження за дітьми у ході лікування;
- оцінка ефективності лікувально-профілактичних заходів, статистична обробка, аналіз та оформлення отриманих результатів.

2.1. Дизайн дослідження

Обсяг первинного дослідження був стандартизований для кожної дитини та включав: аналіз наявної медичної документації; огляд та об'єктивне обстеження дітей із метою виявлення ознак порушень функціонування органів та систем, у тому числі ендокринної та нервової; антропометрію дітей; оцінку їх фізичного та нервово-психічного розвитку; визначення рівня йодурії в зразках сечі; вивчення функціонального рівня гіпофізарно-тиреоїдної та стреслімітуючої систем (рис. 2.1).

Клінічна частина дослідження проводилася безпосередньо дисертантом, яка під час навчання в аспірантурі без відриву від виробництва працювала лікарем-педіатром у Луганському обласному будинку дитини № 2. Наявність вторинної спеціалізації з дитячої неврології дозволяла оцінювати неврологічний статус та здійснювати контроль за його динамікою у ході лікування.

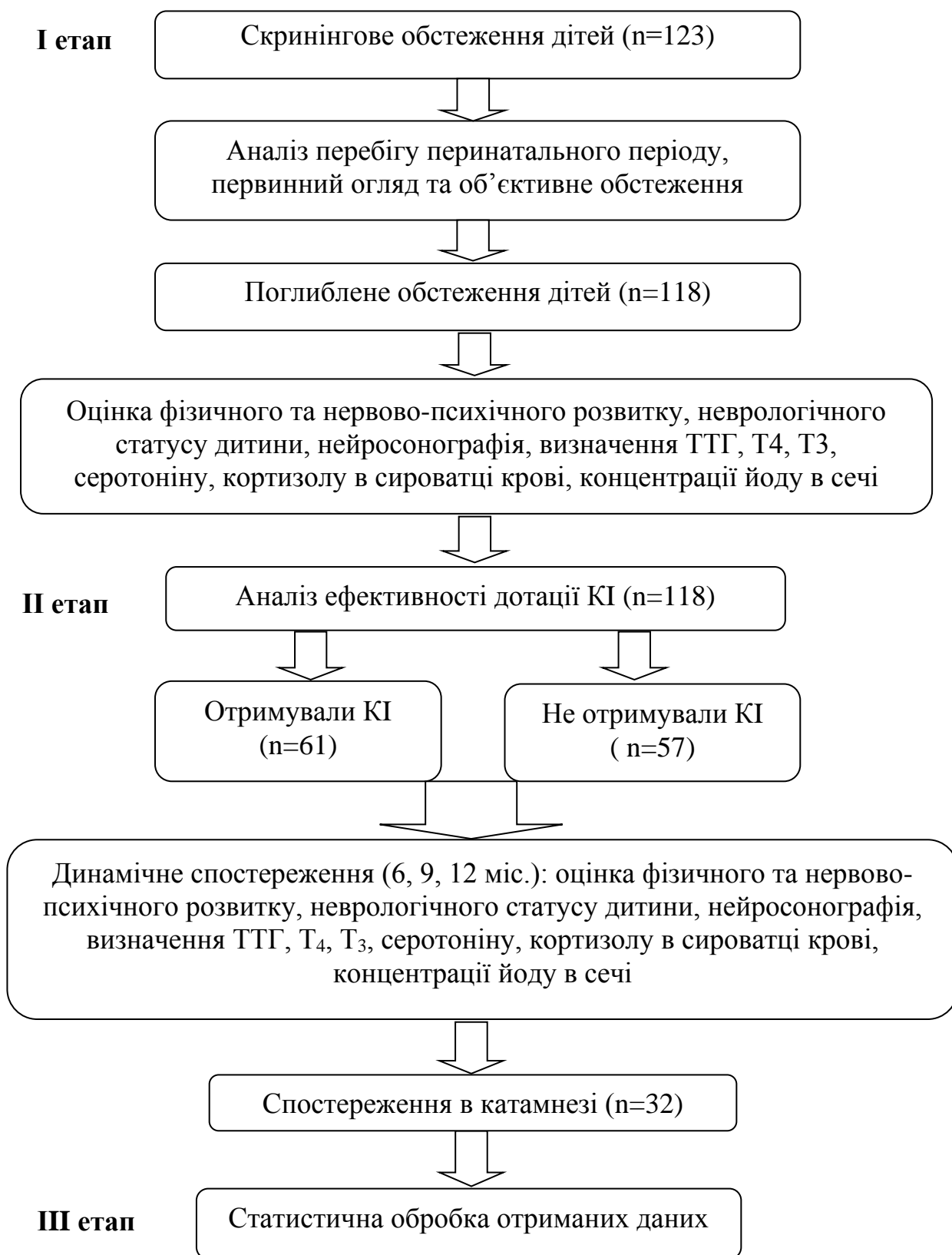


Рис.2.1. Дизайн дослідження

Первинне обстеження здійснювалося при надходженні дитини до будинку дитини. До спеціально розробленої карти спостереження була внесена вкопійована з медичної документації інформація щодо перебігу перинатального періоду (за наявності), характеру вигодовування, динаміки фізичного, нервово-психічного розвитку та стану здоров'я дитини. Крім того, фіксувалися дані, отримані під час об'єктивного дослідження (результати антропометрії, ознаки уражень органів та систем, дані неврологічного обстеження та результати психологічного тестування).

Оцінку фізичного та психомоторного розвитку дитини проводили відповідно до клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до трьох років, затверджені наказом МОЗ України від 20.03.2008 № 149 [39].

Враховуючи вік дітей, зріст вимірювався в горизонтальному положенні. Результат заносили до протоколу та відповідних графіків із урахуванням статі дитини.

Масу тіла дитини вимірювали електронними вагами «Chicco Comfort» із точністю до 0,01 кг. Вимір маси тіла проводили без одяжі. Результати вимірювання заносилися до відповідного графіку та протоколу. Значення показників фізичного розвитку інтерпретувалися відповідно до клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до трьох років [39].

Оцінку неврологічного статусу здійснювали шляхом неврологічного огляду згідно з класифікацією уражень нервової системи у дітей та підлітків (В. Ю. Мартинюк, 2001). До уваги бралися клінічно домінуючі синдроми ураження нервової системи, а саме: синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, синдром затримки стато-кінетичного, психічного та передмовленнєвого розвитку, синдром рухових порушень.

Інструментальне обстеження включало нейросонографічне дослідження, яке проводилося лікарем-спеціалістом із ультразвукової діагностики при надходженні до будинку дитини. Для ультрасонографії використовували апарат Aloka 500.

Із метою вивчення особливостей функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи та його взаємозв'язку зі станом стреслімітуючої системи всім дітям в динаміці спостереження було проведено поглиблене імуноферментне обстеження з визначенням рівнів ТТГ, T_4 , T_3 , кортизолу та серотоніну у сироватці крові.

Результати лабораторних тестів та інструментального обстеження заносилися до карти хворого та електронної бази даних в середовищі Microsoft Excel.

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Тест «Графік нервово-психічного розвитку малюка» («ГНОМ»)

Для більш детальної оцінки рівня нервово-психічного розвитку дітей використовували тест «Графік нервово-психічної оцінки малюка» (Г. В. Козловська, 2007 р.). «ГНОМ» – стандартизований тест, який використовується для визначення коефіцієнта нервово-психічного розвитку дітей раннього віку (від 0 до 3 років) та дозволяє оцінити стан та розвиток п'яти основних функцій: сенсорних, моторних, емоційно-вольових, пізнавальних і поведінкових. Для обстеження рівня становлення кожної функції дітям надавалося чотири завдання [40].

У сенсорній сфері оцінювали зорову, слухову та тактильну чутливості. З метою обстеження стану моторних функцій тестували чотири параметри: статику, кінетику, дрібну моторику та міміку. Емоційно-вольова сфера обстежувалася також із чотирьох позицій: формування та диференціювання емоційних реакцій, становлення та характер емоційного резонансу (здібність сприймати емоційний стан інших людей та адекватно на нього реагувати). Вольові реакції тестувалися за двома параметрами: активної та пасивної довільності. Пізнавальні функції оцінювалися за наступними критеріями: мовлення (імпресивна та експресивна), мислення, гра, увага.

Кожне завдання оцінювали від 0 до 5 балів, у сумі дитина отримувала від 0 до 100 балів. У залежності від сумарної оцінки тест “ГНОМ” дозволив розподілити дітей на три групи в залежності від рівня коефіцієнта нервово-психічного розвитку (КПР): група дітей з оцінкою нижче 80 балів мала розлади у психічному розвитку та потребувала медикаментозного втручання, від 80 до 90 балів – група ризику виникнення нервово-психічних захворювань, вище 90 балів – група здорових дітей.

2.2.2. Визначення рівня йодурії у дітей раннього віку

Визначення рівня йодурії проводили в разових порціях сечі обстежених дітей, зібраних під час дослідження та доставлених до діагностичної лабораторії. Мінімальний об'єм сечі для проведення аналізу складав 0,5-1,0 мл. Зразки збирали в одноразові епіндорфи з кришкою. Уникали потрапляння йоду зовні. Контейнери ретельно закривали для уникання випаровування сечі.

Концентрацію йоду в сечі визначали мікропланшетним методом, що базується на визначенні мікрокількостей йоду (у вигляді іону йодиду) завдяки його каталітичній дії на процес відновлення церію (IV) миш'яком (III) (модифікація методу Санделла-Кольтхоффа). Робочий діапазон визначення йоду в сечі 20-400 мкг/л. Дослідження проводилися в лабораторії Інституту ендокринології та обміну речовин ім. Комісаренка (м. Київ), яка включена до світової мережі лабораторій за контролем йодної забезпеченості населення та дослідження якої проходять постійний зовнішній контроль якості в Центрі контролю за діагностикою захворювань в Атланті (США). Оцінку результатів здійснювали шляхом розрахунку медіани. Її значення трактували згідно з критеріями, рекомендованими ВООЗ/МРКЙДЗ (2007).

Враховуючи, що всі обстежені отримували штучне вигодовування адаптованими молочними сумішами, збагаченими йодом (100 мкг в 1 літрі готового продукту), а медіана йодурії визначає кількість спожитого напередодні йоду, оскільки близько 92 % цього мікроелемента виводиться із сечею (Institute of Medicine et al., 2001), уявляється можливим розрахувати кількість спожитого

дітьми йоду. Так, якщо враховувати, що щоденний об'єм виділеної сечі у дітей цього віку складає близько 0,045 л/кг/добу (М. Ерман, 2010), можна розрахувати кількість спожитого йоду за допомогою наступної формули:

$$I \text{ (мкг)} = \text{медіана йодурії (мкг/л)} \times 0,92 \times 0,045 \text{ л/кг/добу} \times m ,$$

де I – кількість спожитого йоду (мкг/добу)

m – маса тіла (кг)

2.2.3. Гормональне дослідження крові у дітей раннього віку

Рівень ТТГ, T_4 та T_3 визначали методом конкурентного твердофазового хемілюмінесцентного імуноферментного аналізу з використанням стандартних тест-наборів «Immulite 1000 Rapid TSN», «Immulite 2000» на автоматичному аналізаторі «Immulite 2000» в умовах Луганської діагностичної лабораторії.

Концентрацію серотоніну у сироватці крові визначали методом конкурентного твердофазного хемілюмінесцентного імуноферментного аналізу за допомогою набору тест-систем Serotonin ELISA («IBL Hamburg», Німеччина).

Концентрацію кортизолу в сироватці крові визначали методом конкурентного твердофазного імуноферментного аналізу з використанням набору реактивів «ІФА кортизол» виробництва «НВО Імунотек».

Забір венозної крові та сечі здійснювався у межах обов'язкового планового медичного обстеження дітей при надходженні до будинку дитини. Забір крові здійснювали вранці (з 6 до 8 години), натще з ліктьової вени у скляну пробірку. Центрифугуванням зразків при 3000 об/хв. протягом 15 хвилин отримували сироватку, яку зберігали при температурі -20°C до виконання дослідження (не більше 3 місяців).

Усі дослідження виконувалися в Луганській діагностичній лабораторії.

2.3. Групи спостереження

Під час дослідження було сформовано дві групи спостереження ідентичні за статтю, віком, показниками фізичного та нервово-психічного розвитку, показниками функціонального стану ГТС:

I група (n=57) дівчатка – 24, хлопчики - 33: діти, що перебували у будинку дитини як соціальні сироти та поряд із комплексом реабілітаційних заходів одержували препарати калію йодиду.

II група (n=61) дівчатка – 32, хлопчики - 29: діти, що перебували у будинку дитини як соціальні сироти та отримували аналогічний комплекс реабілітаційних заходів без препаратів калію йодиду.

2.4. Використані методи терапії та реабілітації

Вихованці будинку дитини отримували адаптовані суміші, які включали усі мікроелементи в необхідній кількості.

Усім дітям, що перебували на вихованні в будинку дитини, було застосовано комплекс реабілітаційних заходів: профілактичний масаж курсами 1 раз на 3 місяці (10 сеансів), заняття з метою розвитку пізнавальної активності, сенсорної інтеграції та дрібної моторики з використанням "сухих" басейнів, розвиваючих іграшок за методикою Монтесорі, сенсорних м'ячів, дидактичних наборів (постійно). Пацієнтам із синдромом підвищеної нервово-рефлекторної збудженості призначалися ванни з відваром седативних трав (валеріана, м'ята) за 30 хвилин до нічного сну. Діти з синдромом рухових порушень та синдромом затримки стато-кінетичного та передмовленнєвого розвитку додатково отримували вітаміни групи В у віковій дозі протягом 3-4 тижнів. Дітям, у яких в анамнезі була затримка внутрішньоутробного розвитку, призначались полівітамінні препарати курсами 2 рази на рік.

Діти першої групи спостереження отримували поряд з комплексом реабілітаційних заходів монопрепарат калію йодиду «Йодомарин 100» у добовій

фізіологічній дозі для цієї вікової групи (50 мкг 1 раз на добу) на протягом 6 місяців.

2.5. Контрольні дослідження

Із метою контролю ефективності використання препаратів калію йодиду в ході динамічного спостереження всім дітям у віці 6, 9 та 12 місяців було проведено контрольні дослідження. Дослідження передбачали:

- оцінку фізичного розвитку (клінічний огляд, вимірювання та оцінку антропометричних показників);
- оцінку нервово-психічного розвитку (огляд дитячим неврологом, тестування за методикою “ГНОМ”);
- оцінку функціонального стану ГТС (визначення рівнів ТТГ, T_4 та T_3 у сироватці крові);
- оцінку функціонального стану стреслімітуючої системи (визначення рівня серотоніну);
- оцінку рівня кортизолу в сироватці крові.

Частина дітей ($n=32$) була обстежена в катамнезі у віці 24 та 36 місяців.

2.6. Статистично-аналітичні методи

Математична обробка даних проводилася методом варіаційної статистики (перевірка статистичних гіпотез, дисперсійний та кореляційний аналіз), за допомогою яких визначались кількісні та якісні залежності між показниками дослідження.

Для прийняття рішення про вид розподілу ознак отриманих даних використовували критерій Шапіро-Уїлка. У разі нормального розподілу, ознаки описували у вигляді середнього арифметичного (M), стандартного відхилення (SD) та довірчих інтервалів (95 % ДІ). При розподілі, відмінному від нормального, ознаки описували у вигляді медіани (Me), 25 и 75 перцентилів [25 %; 75 %].

При проведенні статистичної обробки якісних змінних для порівняння рівності часток (пропорцій P) використовували критерій χ^2 для чотирихпільної таблиці спряженості з корекцією на безперервність по Йетсу.

Ознаки 2-х незалежних вибірок порівнювали за допомогою U-критерію Манна-Уїтні. При порівнянні ознак 3-х незалежних вибірок застосовували критерій Краскела-Уолліса (K-W). Для визначення зв'язків між двома номінативними змінними значеннями застосовували критерій χ^2 для чотирихпільної таблиці спряженості з корекцією на безперервність за Йетсом [20, 47, 95].

Для зазначення статистичного методу, за допомогою якого у кожному конкретному випадку досягався рівень значимості та відмінностей, ввели наступні позначення: p_t – при розрахунку t-критерію Стьюдента, p_u – при розрахунку U-критерію Манна-Уїтні, p_{k-w} – при розрахунку критерію Краскела-Уолліса, p_{χ^2} – при розрахунку критерієм χ^2 . За рівень значимості (α) при порівнянні статистичних гіпотез приймали ймовірність відхилити нульову гіпотезу при її правильності у 5 % ($\alpha=0,05$). При порівнянні двох величин різницю між ними вважали статистично значимою при досягнутому рівні $p<0,05$.

Для оцінки шансів (OR) розвитку патологічних станів користувалися критерій χ^2 для чотирихпільної таблиці спряженості з корекцією на безперервність по Йетсу. Розраховували стандартну похибку оцінки шансів та її довірчий інтервал.

При обробці результатів дослідження використовувалися стандартні засоби Microsoft Excel 2007 та пакет прикладних програм Statistica 10.0.

РОЗДІЛ 3

ФІЗИЧНИЙ, НЕРВОВО-ПСИХІЧНИЙ РОЗВИТОК ТА НЕВРОЛОГІЧНИЙ СТАТУС ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, ПОЗБАВЛЕНИХ БАТЬКІВСЬКОГО ПІКЛУВАННЯ

Сироти та діти, позбавлені батьківського піклування, – це не тільки найбільш соціально незахищена частка населення, але й контингент, який характеризується низькими показниками стану здоров'я, фізичного та нервово-психічного розвитку.

Більшість дітей, що надходить на виховання до будинку дитини, народжується від незапланованої вагітності, у значній кількості випадків майбутні матері не перебувають під медичним спостереженням взагалі або проходять його вкрай нерегулярно, не дотримуються принципів здорового харчування, палять, вживають алкогольні напої тощо. Широкий спектр несприятливих чинників, що впливають на організм майбутньої дитини під час внутрішньоутробного існування, потенційно може призвести до різноманітних порушень закладки та розвитку органів та систем, метаболічних зсувів, дисбалансу регуляторних впливів тощо. Відсутність материнської опіки, тривале життя в закритому колективі після народження на світ на тлі нераціонального харчування та обтяженого преморбідного фону стають причинами порушення адаптаційних можливостей дитини. Одним із вагомих чинників дезадаптації – дисбаланс ендокринної регуляції на ранніх етапах розвитку дитини, що зумовлює необхідність вивчення механізмів такого впливу та пошук шляхів корекції порушень, що виникають.

3.1. Особливості перебігу вагітності та перинатального періоду дітей, що перебували під спостереженням (за даними медичної документації)

За даними наявної первинної медичної документації, $(85,6 \pm 3,2) \%$ (101/118) дітей надійшло до будинку дитини з дитячих відділень міських

лікарень, $(9,2 \pm 2,6) \%$ (11/118) – з відділень патології новонароджених, $(5,1 \pm 2,0) \%$ (6/118) – з пологових будинків. У всіх випадках контакт “мати-дитя”, що є необхідним для формування адаптаційних можливостей новонародженого, був відсутній із-за небажання матерів доглядати за дитиною.

За результатами аналізу наявних антенатальних даних вдалося встановити, що в 100 % діти були народжені від незапланованої вагітності, $(61,9 \pm 4,4) \%$ (73/118) матерів зловживали алкоголем, $(70,3 \pm 4,1) \%$ (83/118) мали тютюнову залежність, $(5,9 \pm 2,2) \%$ (7/118) страждали на психічні захворювання, $(16,1 \pm 3,4) \%$ (19/118) під час вагітності перенесли анемію, $(6,7 \pm 2,2) \%$ (8/118) мали хвороби нирок (рис. 3.1). Усі жінки були із соціально-дезадаптованих родин та не отримували під час вагітності достатньої кількості макро- та мікронутрієнтів, у тому числі мікроелементів, що могло призвести до порушень фізичного та нервово-психічного розвитку дітей та негативно вплинути на процеси адаптації.

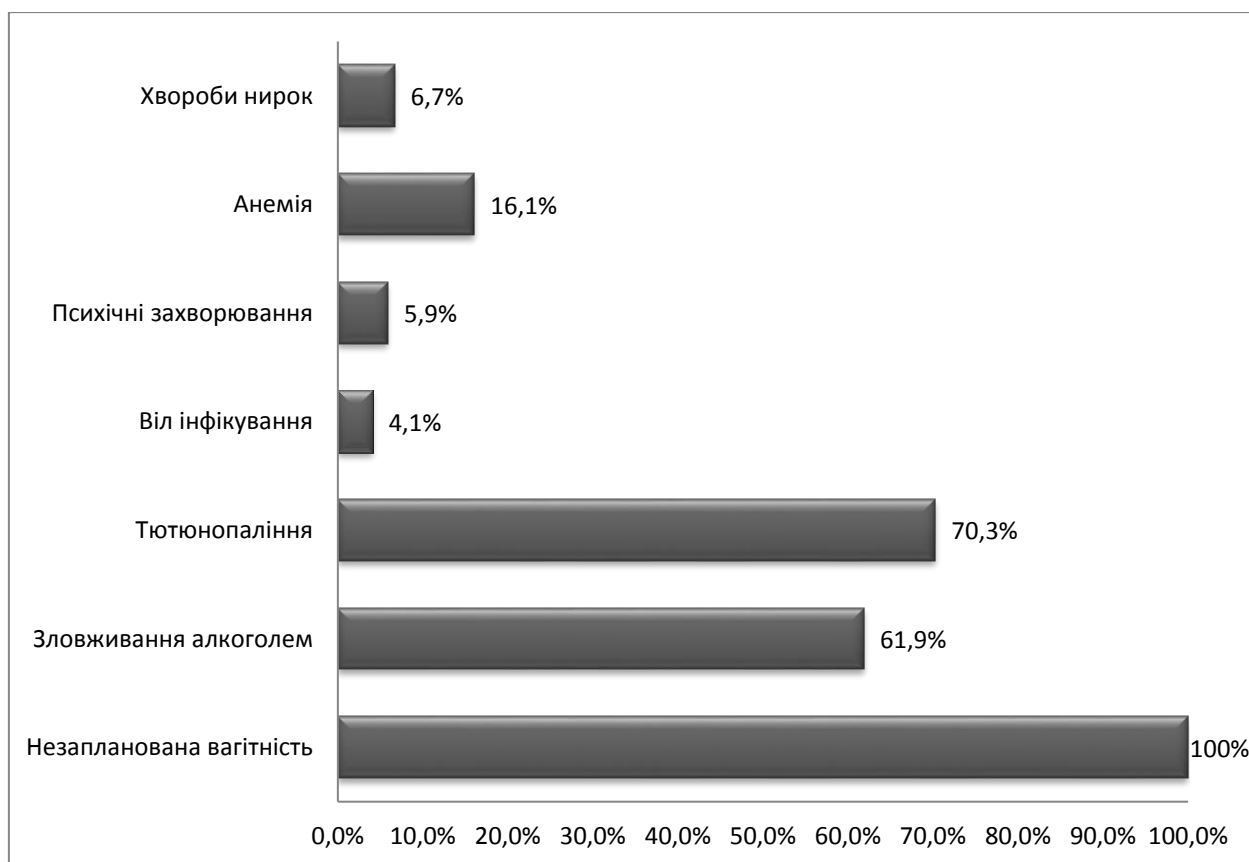


Рис. 3.1. Материнські фактори впливу на подальший розвиток дитини

За даними медичної документації, $(94,1 \pm 1,3) \%$ (111/118) обстежених дітей мали перинатально обумовлене гіпоксично-ішемічне ураження нервової системи, наявність загрози реалізації внутрішньоутробного інфікування спостерігалася у $(22,0 \pm 3,7) \%$ (26/118) вихованців. Затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) мала місце у $(22,8 \pm 3,8) \%$ (27/118) пацієнтів, причому у $(70,4 \pm 8,7) \%$ (19/27) спостерігався гіпопластичний варіант ЗВУР, у $(18,5 \pm 7,4) \%$ (5/27) – гіпотрофічний та у $(11,1 \pm 6,0) \%$ (3/27) – диспластичний. Серед вихованців будинку дитини $(13,5 \pm 3,1) \%$ (16/118) мали після народження пролонговану неонатальну жовтяницю. Асфіксія при пологах була у $(4,2 \pm 1,7) \%$ (5/118), оцінку за шкалою Апгар на першій хвилині життя <7 балів мали $(33,1 \pm 4,2) \%$ (39/118) немовлят (рис. 3.2).

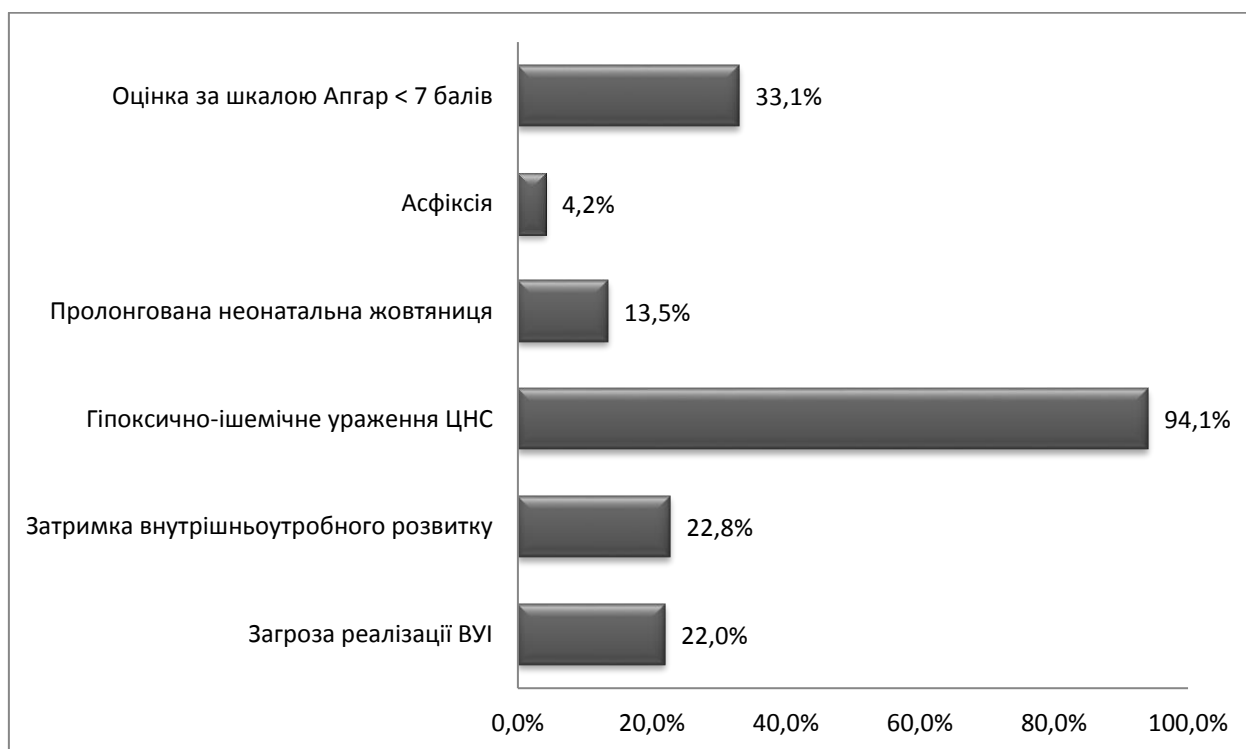


Рис. 3.2. Особливості перебігу неонатального періоду

За даними виписних епікризів було виявлено, що при народженні вагу до 2000 г мали $(6,7 \pm 2,2) \%$ (8/118) дітей, 2000-2500 г – $(13,5 \pm 3,0) \%$ (16/118), 2500-3000 г – $(33,1 \pm 4,2) \%$ (39/118), 3000-3500 г – $(33,9 \pm 4,2) \%$ (40/118), більше 3500 г – $(12,7 \pm 3,1) \%$ (15/118). Середній вік гестації під час народження був $38,5 \pm 0,5$ тижнів.

До надходження до будинку дитини всі діти перебували на штучному вигодовуванні адаптованими сумішами. Суміш “Малютка” отримували $(53,4 \pm 4,5) \%$ (63/118) дитини, $(25,4 \pm 4,0) \%$ (30/118) отримували суміш “Беллакт” та $(21,2 \pm 3,7) \%$ (25/118) – суміш “Нестожен”.

За даними медичної документації, діти з гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС $(94,1 \pm 1,3) \%$ (111/118) у гострий період отримували лікування у вигляді: нейропротекторної терапії $(65,8 \pm 4,5) \%$ (73/111), судинних препаратів $(44,2 \pm 4,7) \%$ (49/111), вітамінів групи В $(42,2 \pm 4,6) \%$ (47/111), міорелаксантів $(15,2 \pm 3,3) \%$ (17/111).

3.2. Фізичний розвиток дітей раннього віку, що надійшли на виховання у будинок дитини

При первинному огляді вихованців будинку дитини було проведено оцінку фізичного розвитку за допомогою вимірювання довжини, маси тіла, обводу голови дитини (наказ МОЗ України № 149 від 20.03.2008) [39]. Результати вимірів були занесені до відповідних графіків, що надало можливість відслідкувати тенденцію фізичного розвитку дітей.

Аналіз графіків довжина тіла / вік показав, що $(58,5 \pm 4,4) \%$ (69/118) дітей мали оптимальні показники у межах (від -1σ до 1σ), $(19,5 \pm 3,5) \%$ (23/118) мали затримку приросту довжини тіла ($-2\sigma < L < -1\sigma$, $-3\sigma < L < -2\sigma$), $(7,6 \pm 2,4) \%$ (9/118) значно відставали за показниками довжини тіла від дітей того ж віку ($L < -3\sigma$) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Розподіл значень показників довжини тіла дітей раннього віку

| Відхилення від середніх показників зросту | | Дівчатка (n=56) | Хлопчики (n=62) | Усі діти (n=118) |
|---|---|-----------------|-----------------|------------------|
| L<-3σ | n | 4 | 5 | 9 |
| | % | 7,2±3,4 | 8,1±3,5 | 7,6±2,4 |
| -3σ<L<-2σ | n | 7 | 5 | 12 |
| | % | 12,5±4,3 | 8,1±3,5 | 10,2±2,7 |
| -2σ<L<-1σ | n | 11 | 12 | 23 |
| | % | 19,5±3,5 | 19,4±5,0 | 19,5±3,5 |
| -1σ<L<1σ | n | 32 | 37 | 69 |
| | % | 57,1±6,5 | 59,7±6,1 | 58,5±4,4 |
| 1σ<L<2σ | n | 2 | 3 | 5 |
| | % | 3,6±2,5 | 4,7±2,6 | 4,2±1,7 |

Примітки:

1. L – довжина
2. σ – стандартне відхилення (SD).

Оцінка розподілу значень маси тіла у порівнянні з нормативами ВООЗ продемонструвала, що нормальну у відповідності до віку масу тіла (від -1σ до 1σ) мали (50,0±4,6) % (59/118) дітей раннього віку. У (44,9±4,5) % (53/118) спостерігалось зниження маси тіла, причому (13,5±3,1) % (16/118) мали зниження ваги більш ніж на три стандартних відхилення (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Розподіл значень показників маси тіла дітей раннього віку

| Відхилення від середніх показників маси | | Дівчатка (n=56) | Хлопчики (n=62) | Усі діти (n=118) |
|---|---|-----------------|-----------------|------------------|
| m<-3σ | n | 7 | 9 | 16 |
| | % | 12,5±4,3 | 14,4±4,4 | 13,5±3,1 |
| -3σ<m<-2σ | n | 8 | 12 | 20 |
| | % | 14,2±4,6 | 19,4±5,0 | 16,8±3,3 |
| -2σ<m<-1σ | n | 7 | 10 | 17 |
| | % | 12,5±4,3 | 16,2±4,6 | 14,4±3,1 |
| -1σ<m<1σ | n | 32 | 27 | 59 |
| | % | 57,1±6,5 | 43,4±6,3 | 50,0±4,6 |
| 1σ<m<2σ | n | 2 | 4 | 6 |
| | % | 3,6±2,5 | 6,5±3,0 | 5,1±2,0 |

Примітки:

- 1 маса
- 2 σ – стандартне відхилення (SD).

Обвід голови (ОГ) відповідав віковим нормам у $(50,0 \pm 4,6) \%$ (59/118) вихованців, зменшення ОГ у межах від одного до двох стандартних відхилень мало місце у $(16,0 \pm 3,4) \%$ (19/118), від двох до трьох стандартних відхилень $(16,8 \pm 3,3) \%$ (20/118). Зниження ОГ більш ніж на три стандартних відхилень спостерігалось у $(5,9 \pm 2,2) \%$ (7/118). У $(11,0 \pm 2,8) \%$ (13/118) було виявлено збільшення обводу голови на одно, два стандартних відхилень (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Розподіл значень показників обводу голови дітей раннього віку

| Відхилення від середніх показників ОГ | | Дівчатка (n=56) | Хлопчики (n=62) | Усі діти (n=118) |
|---------------------------------------|---|-----------------|-----------------|------------------|
| ОГ<-3σ | n | 3 | 4 | 7 |
| | % | 5,4±3,0 | 6,5±3,0 | 5,9±2,2 |
| -3σ<ОГ<-2σ | n | 9 | 11 | 20 |
| | % | 16,1±4,8 | 17,6±4,7 | 16,8±3,3 |
| -2σ<ОГ<-1σ | n | 9 | 10 | 19 |
| | % | 16,1±4,8 | 16,1±4,6 | 16,0±3,4 |
| -1σ<ОГ<1σ | n | 29 | 30 | 59 |
| | % | 57,1±6,5 | 48,4±6,3 | 50,0±4,6 |
| 1σ<ОГ<2σ | n | 6 | 7 | 13 |
| | % | 10,6±4,0 | 11,3±4,0 | 11,0±2,8 |

Примітки:

- 1 ОГ – обвід голови (см)
- 2 σ – стандартне відхилення (SD).

Таким чином, значна частина обстежених дітей мала низькі, за критеріями ВООЗ, показники фізичного розвитку. Так маса у діапазоні від -3σ до -1σ мала місце у $(44,9 \pm 4,5) \%$ (53/118) дітей; довжина тіла – у $(37,3 \pm 4,4) \%$ (44/118); ОГ у $(38,9 \pm 4,4) \%$ (46/118).

Зниження показників фізичного розвитку у вихованців будинку дитини обумовлено негативними факторами впливу в інтранатальному періоді та обтяженою течією неонатального періоду. Насамперед, гіпоксично-ішемічним ураженням нервової системи та затримкою внутрішньоутробного розвитку.

3.3. Нервово-психічний розвиток дітей раннього віку

Оцінка психомоторного розвитку (наказ № 149 МОЗ України від 20.03.2008) [39] дозволила виявити, що при первинному огляді вихованців будинку дитини показники розвитку відповідали віку лише в $(4,2 \pm 1,7) \% (5/118)$ випадків. Відставання появи навиків на один місяць спостерігалось у $(29,6 \pm 4,2) \% (35/118)$ дітей. З високим ступенем достовірності домінувало відставання на два місяці: у $(66,2 \pm 4,4) \% (78/118)$ випадків ($p_{\chi^2} < 0,001$). Достовірної різниці між хлопчиками та дівчатами не спостерігалось.

Порушення моторики мало місце у $(33,9 \pm 4,2) \% (40/118)$ дітей, причому достовірно частіше у дітей із низькою масою тіла ($-2\sigma < m < -1\sigma$, $-3\sigma < m < -2\sigma$ та $m < -3\sigma$) – $(58,5 \pm 6,7) \% (31/53)$ проти $(13,7 \pm 4,3) \% (9/65)$ серед вихованців з нормальною масою ($-1\sigma < m < 1\sigma$ та $1\sigma < m < 2\sigma$) ($p_{\chi^2} < 0,001$).

Статика була порушена у $(44,1 \pm 4,6) \% (52/118)$ вихованців, також достовірно частіше у дітей із зниженням маси тіла – $(71,7 \pm 6,2) \% (38/53)$ проти $(21,4 \pm 5,1) \% (14/65)$ дітей з нормальною вагою ($p_{\chi^2} < 0,001$).

Порушення сенсорних реакцій було виявлено у $(73,6 \pm 4,1) \% (87/118)$ дітей і не залежало від статі та фізичного розвитку дитини.

Розвиток початкових проявів мовлення страждав у $(70,3 \pm 4,1) \% (83/118)$ вихованців будинку дитини, серед хлопчиків порушення мовленнєвого розвитку зустрічалось достовірно частіше $(91,9 \pm 3,3) \% (57/62)$, ніж серед дівчаток $(46,3 \pm 6,6) \% (26/56)$ ($p_{\chi^2} < 0,001$).

Емоції та соціальна поведінка розвивалися із затримкою у $(58,5 \pm 4,4) \% (69/118)$ вихованців, достовірної різниці між хлопчиками та дівчатками не спостерігалось, різниці між дітьми з різною масою тіла також.

Із метою більш детального аналізу нервово-психічного розвитку вихованців будинку дитини було визначено коефіцієнт нервово-психічного розвитку (КПР). Під час дослідження з'ясували, що КПР нижче 80 балів мали $(17,8 \pm 3,5) \% (21/118)$ обстежених вихованців дитячого будинку; КПР в межах 80-90 балів – $(73,6 \pm 4,1) \% (87/118)$ дітей. Лише в $(8,6 \pm 2,6) \% (10/118)$ випадків КПР

перевищував 90 балів. При проведенні кореляційного аналізу за Спірменом між рівнем КПР та масою тіла при народженні, було встановлено помірно виражений прямий кореляційний зв'язок ($\rho = +0,52$, $p < 0,05$) (рис. 3.3).

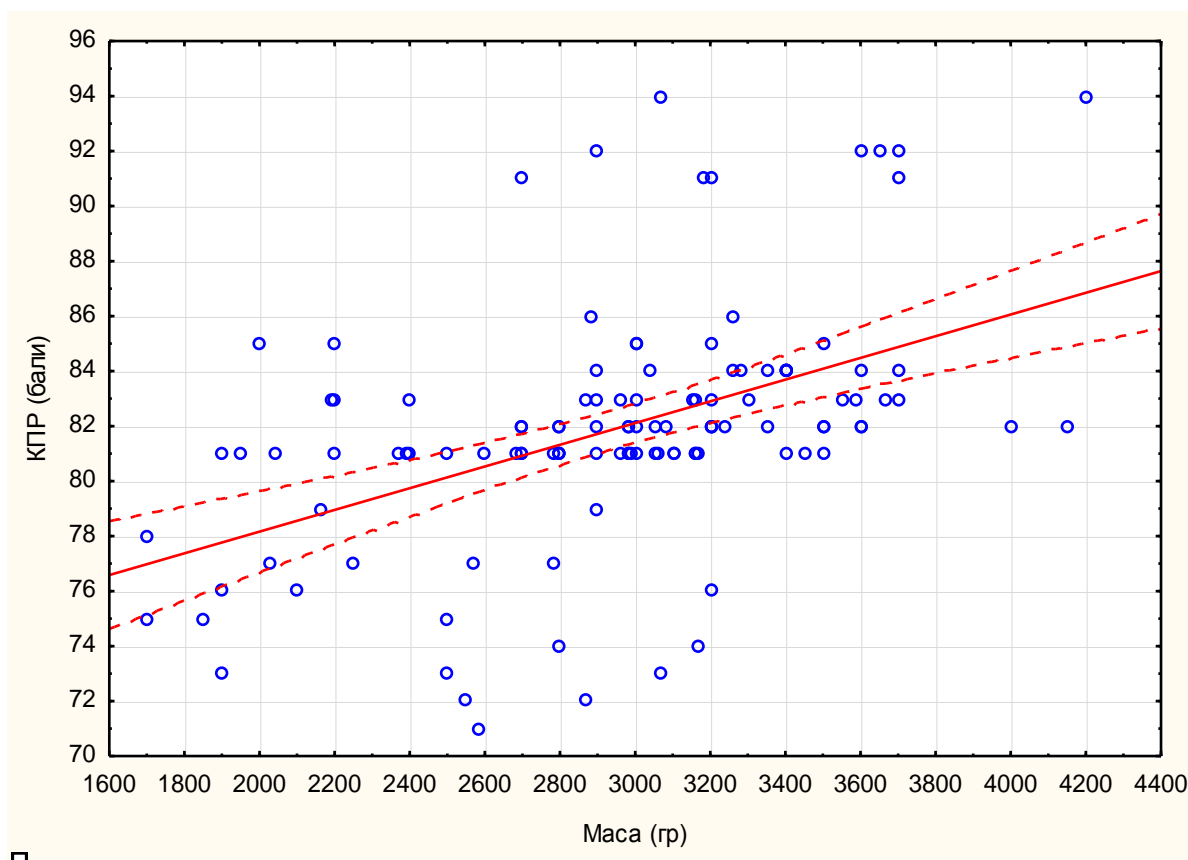


Рис. 3.3. Кореляційний зв'язок між масою та коефіцієнтом нервово-психічного розвитку

Таким чином, більшість вихованців будинку дитини мали затримку як фізичного так, і нервово-психічного розвитку, причому ці процеси були тісно пов'язані між собою.

3.4. Неврологічний статус дітей раннього віку

За результатами клінічного неврологічного обстеження ($94,1 \pm 2,2$) % (111/118) дітей мали симптоми перинатального ураження нервової системи (рис. 3.4). За інформацією медичного персоналу будинку дитини у ($45,7 \pm 4,5$) % (54/118) вихованців мало місце порушення сну, у ($16,1 \pm 3,3$) % (19/118)

спостерігалися періодичні зригування. При огляді у $(19,5 \pm 3,6) \%$ (23/118) обстежених визначалася м'язова дистонія, $(21,2 \pm 3,7) \%$ (25/118) мали підвищений м'язовий тонус, у $(4,2 \pm 1,7) \%$ (5/118) мала місце м'язова гіпотонія. Мармуровість шкіряних покривів при огляді спостерігалася у $(22,8 \pm 3,8) \%$ (27/118), позитивний симптом Грефе – у $(10,2 \pm 2,7) \%$ (12/118), спонтанний рефлекс Моро – у $(16,1 \pm 3,3) \%$ (19/118), тремор підборіддя та кінцівок – у $(58,5 \pm 4,5) \%$ (69/118), збіжна косоокість – у $(16,1 \pm 3,3) \%$ (19/118), ністагм – у $(3,4 \pm 1,6) \%$ (4/118) обстежених вихованців будинку дитини. Підвищення сухожильних рефлексів визначалося у $(45,7 \pm 4,5) \%$ (54/118), зниження сухожильних рефлексів мало місце у $(24,6 \pm 3,9) \%$ (29/118) дітей, знижений об'єм активних та пасивних рухів спостерігався у $(11,0 \pm 2,8) \%$ (13/118), підвищений об'єм активних та пасивних рухів мали $(10,2 \pm 2,7) \%$ (12/118) вихованців будинку дитини.



Рис. 3.4. Характер уражень нервової системи у дітей раннього віку

У структурі неврологічних порушень відновного періоду (період немовляти) з високим ступенем достовірності домінував синдром затримки стато-кінетичного, психічного та передмовленнєвого розвитку (рис. 3.5). Його ознаки були встановлені у $(49,2 \pm 4,7) \%$ (58/118, $p_{\chi^2} < 0,001$) обстежених дітей. Частіше він мав місце у дітей зі зниженою вагою $(73,6 \pm 6,1) \%$ (39/53), ніж у дітей з достатньою масою $(29,1 \pm 5,5) \%$ (19/65) ($p_{\chi^2} < 0,001$). Гендерної різниці не спостерігалось. Синдром рухових порушень мав місце у $(26,3 \pm 4,1) \%$ (31/118) вихованців дитячого будинку та зустрічався з однаковою частотою у дітей з нормальною та низькою масою тіла. Прояви синдрому підвищеної нервово-рефлекторної збудливості були виявлені у $(18,6 \pm 3,6) \%$ (22/118), достовірною різниці в залежності від статі та ваги не було. Не виявлені порушення з боку ЦНС лише у $(5,9 \pm 2,2) \%$ (7/118) обстежених вихованців будинку дитини.

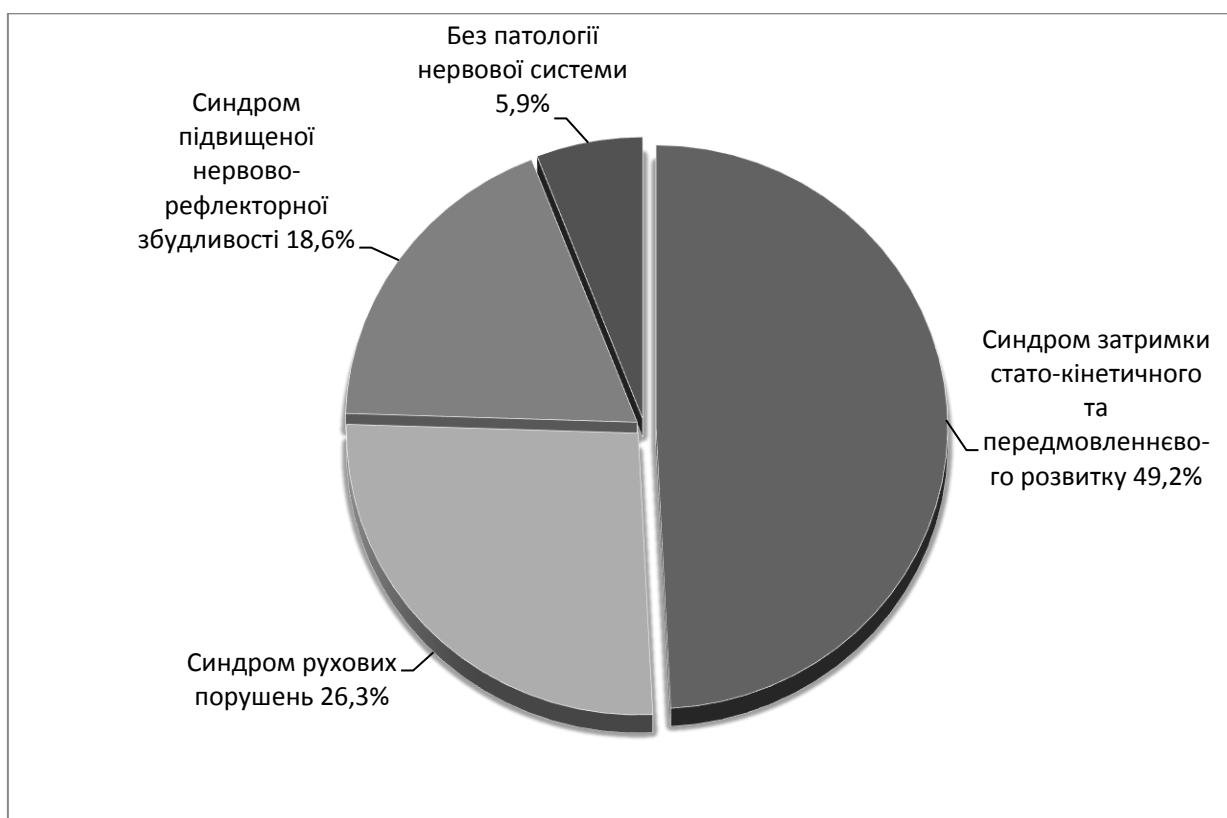


Рис. 3.5. Структура неврологічних порушень вихованців будинку дитини

Серед дітей із синдромом затримки стато-кінетичного, психічного та передмовленнєвого розвитку КІР був статистично меншим, ніж КІР здорових дітей та вихованців з іншими синдромами ураження ЦНС. Так медіана КІР у

вихованців з синдромом затримки стато-кінетичного, психічного та передмовленнєвого розвитку склала 81,0 бал [QR: 77,0; 82,0], проти 82,0 балів [QR: 81,0; 84,0] у вихованців із синдромом рухових порушень ($p_{k-w1-2}=0,023$), 82,5 балів [QR: 82,0; 85,0] у дітей з синдромом підвищеної нервово-рефлекторної збудливості ($p_{k-w1-3}=0,000$) та 92,0 балів [QR: 91,0; 92,0] у здорових дітей ($p_{k-w1-4}=0,001$) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Коефіцієнт нервово-психічного розвитку обстежених дітей

| Синдроми ураження нервової системи | Рівень КНР (бали) | |
|---|-------------------|------------|
| | Me | 25 %; 75 % |
| Синдромом затримки стато-кінетичного та передмовленнєвого розвитку (n=58) | 81,0 | 77,0; 82,0 |
| Синдромом рухових порушень (n=31) | 82,0 | 81,0; 84,0 |
| p_{k-w1-2} | 0,023 | |
| Синдромом підвищеної нервово-рефлекторної збудливості (n=22) | 82,5 | 82,0; 85,0 |
| p_{k-w2-3} | 0,907 | |
| p_{k-w1-3} | 0,000 | |
| Відсутність неврологічної патології (n=7) | 92,0 | 91,0; 92,0 |
| p_{k-w1-4} | 0,001 | |
| p_{k-w2-4} | 0,001 | |
| p_{k-w3-4} | 0,000 | |

Примітки:

1. p_{k-w1-2} - статистична значимість між показником дітей із синдромом затримки статокінетичного та передмовленнєвого розвитку та дітей з синдромом рухових порушень
2. p_{k-w2-3} - статистична значимість між показником дітей із синдромом рухових порушень та дітей з синдромом підвищеної нервово-рефлекторної збудливості
3. p_{k-w1-3} - статистична значимість між показником дітей із синдромом затримки статокінетичного та передмовленнєвого розвитку та дітей із синдромом підвищеної нервово-рефлекторної збудливості
4. p_{k-w1-4} статистична значимість між показником дітей із синдромом затримки статокінетичного та передмовленнєвого розвитку та дітей без неврологічної патології
5. p_{k-w2-4} статистична значимість між показником дітей із синдромом рухових порушень та дітей без неврологічної патології
6. p_{k-w3-4} статистична значимість між показником дітей із синдромом підвищеної нервово-рефлекторної збудливості та дітей без неврологічної патології

При тестуванні за методикою “ГНОМ” дітей із синдромом рухових порушень у $(90,0 \pm 5,4) \%$ (28/31) випадків спостерігалися зміни моторних функцій, у $(41,9 \pm 8,8) \%$ (13/31) страждала міміка та дрібна моторика. У дітей із синдромом підвищеної нервово-рефлекторної збудливості були виявлені порушення в емоційно-вольовій сфері $(86,3 \pm 7,2) \%$ (19/22), $(54,4 \pm 10,5) \%$ (12/22) вихованців будинку дитини мали порушення емоційного резонансу, у $(40,9 \pm 10,4) \%$ (9/22) були порушені загальні емоційні реакції, у $(72,6 \pm 9,5) \%$ (16/22) страждала відповідна активність. Поведінкові функції страждали у $(63,6 \pm 10,1) \%$ (14/22) пацієнтів. У вихованців із синдромом затримки статокінетичного та передмовленнєвого розвитку домінували порушення в емоційно-вольовій сфері $(81,0 \pm 5,2) \%$ (47/58), у $(58,6 \pm 6,4) \%$ (34/58) спостерігалась відсутність емоційного резонансу, практично у всіх мала місце затримка відповідної активності $(93,1 \pm 3,3) \%$ (54/58), затримка розвитку пізнавальних функцій спостерігалася у $(58,0 \pm 6,5) \%$ (34/58) випадків. Експресивне мовлення формувалось із затримкою на 4-6 тижнів у $(72,4 \pm 5,8) \%$ (42/58). Причому у хлопчиків затримка експресивного мовлення зустрічалася достовірно частіше $(92 \pm 5,3) \%$ (24/25), ніж у дівчаток $(57,6 \pm 8,6) \%$ (18/33) ($p_{\chi^2}=0,001$).

3.5. Зміни нервової системи за даними нейросонографічного дослідження

Проведення нейросонографічного дослідження (НСГ) головного мозку дозволило визначити ознаки морфологічних змін у головному мозку в $(32,2 \pm 4,3) \%$ (38/118) обстежених дітей (рис. 3.6). Найчастіше виявлялися кісти судинних сплетінь $(14,4 \pm 3,1) \%$, (17/118) та дилатація міжпівкульової борозни (МПБ) $(9,2 \pm 2,7) \%$, (11/118). Ознаки кальцифікатів підкоркових структур знаходили в $(8,6 \pm 2,6) \%$ випадків (10/118).



Рис. 3.6. Результати нейросонографічного дослідження дітей раннього віку

При наявності синдрому затримки стато-кінетичного та передмовленнєвого розвитку нейросонографічні знахідки зустрічалися майже з однаковою частотою. У той же час у дітей із синдромом рухових порушень переважали кісти судинних сплетінь ($25,8 \pm 7,8$ %, 8/31)), а у пацієнтів із синдромом підвищеної нервово-рефлекторної збудливості – дилатація МПБ ($22,6 \pm 8,8$ %, 5/22)). У двох дітей, які не мали клінічних проявів неврологічної патології, при проведенні НСГ були знайдені структурні зміни ЦНС: нейросонографічні ознаки кальцифікатів підкоркових структур та кісти судинних сплетінь.

За даними нейросонографічного дослідження, мінімальні структурні зміни з боку ЦНС мали місце в 1/3 вихованців будинку дитини. Кісти судинних сплетінь, дилатація МПБ та кальцифікати підкоркових структур не мали суттєвого клінічного значення, але вказували на патологічне протікання антенатального періоду.

Отже, завдяки проведеному аналізу медичної документації, а саме даних перебігу вагітності та перинатального періоду, вдалося встановити, що більшість

дітей, мала поєднання декількох негативних факторів впливу на фізичний та нервово-психічний розвиток. Подальший аналіз розвитку дітей за наказом МОЗ України № 149 від 20.03.2008 [39] продемонстрував наявність відставання у фізичного розвитку майже у половини вихованців будинку дитини. Так маса у діапазоні від -3σ до -1σ , мала місце у $(44,9 \pm 4,5) \%$ (53/118) дітей; довжина тіла – у $(37,3 \pm 4,4) \%$ (44/118); обвід голови у – $(38,9 \pm 4,4) \%$ (46/118). Оцінка нервово-психічного розвитку продемонструвала його затримку у $(95,7 \pm 1,7) \%$ (113/118) вихованців будинку дитини, що підтвердили низькі значення КПР у $(73,6 \pm 4,1) \%$ (87/118) дітей. Крім того, існував помірний прямий кореляційний зв'язок між КПР та масою тіла при народженні ($\rho = +0,52$, $p < 0,05$), що підтверджує значимість впливу негативних чинників на інтранатальному етапі на подальший розвиток дитини.

За результатами клінічного неврологічного обстеження $(94,1 \pm 2,2) \%$ (111/118) дітей мали симптоми перинатального ураження нервової системи, з високим ступенем достовірності домінував синдром затримки статокінетичного, психічного та передмовленнєвого розвитку $(49,2 \pm 4,7) \%$ (58/118, $\chi^2 < 0,001$). Однак, незважаючи на багатогранні клінічні прояви симптомів ураження нервової системи, під час проведення нейросонографічного дослідження головного мозку лише у 1/3 вихованців будинку дитини було виявлено мінімальні структурні зміни ЦНС (кісти судинних сплетінь, дилатація МПБ та кальцифікати підкоркових структур), які не мали суттєвого клінічного значення, але вказували на патологічне протікання антенатального періоду. Таким чином, більшість симптомів ураження нервової системи у дітей раннього віку мали функціональний характер.

Результати дослідження відображені у наукових публікаціях:

1. Шлеєнкова Г. О. Неврологічний статус та нервово-психічний розвиток дітей раннього віку, позбавлених батьківського піклування / Г. О. Шлеєнкова // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2013. - № 8 (4). С. 99-103.

РОЗДІЛ 4

ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ГІПОФІЗАРНО-ТИРЕОЇДНОЇ СИСТЕМИ ТА АДАПТАЦІЙНІ МОЖЛИВОСТІ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, ПОЗБАВЛЕНИХ БАТЬКІВСЬКОГО ПІКЛУВАННЯ

Відомо, що тиреоїдні гормони володіють широким спектром метаболічних ефектів, до числа яких відносять збільшення швидкості базального метаболізму і теплопродукції; посилення гліюконеогенезу, гліюкогенолізу і стимуляцію інсулін-опосередкованого засвоєння гліюкози; посилення ліполізу й окислення жирних кислот; стимуляцію зв'язування адренергічних рецепторів [5, 17]. Вони впливають на ріст та розвиток дитини, як за рахунок прямих ефектів, так і за рахунок стимуляції продукції і секреції гормону росту гіпофізом, стимуляції синтезу і дії інсуліноподібного фактору росту (ІФР), збільшення синтезу білка і посилення м'язового зростання, підвищення ефектів ІФР на кісткову і хрящову тканину [47]. Крім того, від тиреоїдного статусу залежать розвиток і функціонування центральної нервової системи. Тироксин стимулює дозрівання і міграцію нервових клітин, утворення мієліну, розгалуження дендритів і утворення синапсів, впливає на інші нейротрансмітери, ферменти і клітинні протеїни [93, 148]. Неодмінною умовою підтримки адекватного тиреоїдного гомеостазу протягом антенатального періоду та перших двох-трьох років життя є адекватне йодне забезпечення.

4.1. Стан забезпечення йодом дітей раннього віку на момент первинного обстеження

При надходженні до будинку дитини всі вихованці отримували штучне вигодовування адаптованими сумішами (“Малиш”, “Нестожен” або “Белакт”), що містять йод із розрахунку 100 мкг в 1 літрі готового продукту. Рекомендованою нормою споживання йоду для здорової дитини цього віку є 90 мкг на добу [23, 32]. Середній вік дітей при надходженні на виховання до будинку дитини складав

2,99±0,37 місяців. Під час дослідження було встановлено, що значна частина дітей (44,9±4,5) % (53/118) мала дефіцит маси тіла (діапазон від -3σ до -1σ). Середня вага обстежених дітей у віці трьох місяців склала 4570±136,7 г. Середній обсяг суміші, яку вживали діти, складав 760 мл, що дає змогу отримати 76 мкг йоду щодоби, що не відповідає добовій потребі згідно стандартів ВООЗ (2007). При нормальному функціональному стані ГТС близько 92 % цього мікроелемента виводиться з сечею (Institute of Medicine et al., 2001) [165], тобто очікуваний рівень щодобової втрати йоду із сечею в обстежених дітей має складати $0,92 \times 76,1 \text{ мкг} = 70 \text{ мкг}$.

Із метою детального аналізу стану йодного забезпечення вихованців будинку дитини було проведено визначення концентрації йоду в зразках сечі, зібраних під час дослідження із наступним розрахунком медіани (рекомендації ВООЗ, 2007). Під час аналізу було встановлено, що медіана йодурії (концентрації йоду в 1 літрі сечі) в обстежених дітей складала 260,7 мкг/л (QR: 170,0; 380,4; min – 58,6 мкг/л, max – 481,2 мкг/л).

Добовий об'єм виділеної сечі у дітей цього віку складає близько 0,045 л/кг/добу (М. Ерман, 2010) [132]. За проведеними математичними розрахунками середні показники добового діурезу обстежених дітей складали: Me=224 мл [QR: 195; 282; min – 111 мл; max – 428 мл].

Виходячи із розрахованих індивідуальних значень добового діурезу та індивідуальних значень медіани йодурії, було визначено діапазон добової екскреції йоду Me=56,48 мкг [QR: 37,7; 80,5; min – 13,4 мкг; max – 193,7 мкг], що вказує на наявність дефіциту йоду. Медіана не залежала від статі дитини та складала у дівчаток 43,3 мкг [QR: 31,7; 70,8] проти 66,4 мкг [QR: 41,9; 90,9] у хлопчиків ($p_u=0,247$). У дітей, які народилися з низькою масою (менш 2500 г), медіана добової екскреції йоду із сечею дорівнювала 48,1 мкг [QR: 32,1; 72,7] проти 60,7 мкг [QR: 37,7; 90,9] у дітей, які народилися з нормальною масою тіла ($p_u=0,638$).

Отже, отримані показники добової екскреції йоду із сечею свідчать про недостатнє надходження цього мікроелементу в організм дитини за умов використання адаптованих сумішей при відповідності їх паспортному віку дитини.

4.2. Функціональний стан гіпофізарно-тиреоїдної системи та його вплив на фізичний і нервово-психічний розвиток дітей раннього віку

Вивчення функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної вісі дозволило встановити, що рівень ТТГ у сироватці крові, який є оптимальним (0,3-2,0 мОд/л), визначався лише у $(28,8 \pm 4,1) \%$ (34/118) дітей. Найчастіше показники ТТГ знаходилися в інтервалі 2,0-4,0 мОд/л – у $(44,1 \pm 4,5) \%$ (52/118) обстежених. Рівень тиреотропіну в сироватці крові перебільшував позначку 4,0 мОд/л у $(27,1 \pm 4,1) \%$ (32/118) дітей. Максимальний рівень ТТГ на момент надходження до будинку дитини становив 8,6 мОд/л. Жодного випадку вродженого або транзиторного гіпотиреозу під час первинного обстеження (ТТГ понад 20 мОд/л) виявлено не було.

Рівень T_4 та T_3 у обстежених дітей був у межах референтних значень, що характерно для проявів мінімальної тиреоїдної дисфункції. Однак при рівні ТТГ вище 4,0 мОд/л мала місце тенденція до зниження рівня T_4 (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Функціональний стан ГТС при первинному обстеженні

| Рівень ТТГ, мОд/л | T_4 , нмоль/л | | T_3 , нмоль/л | |
|-------------------|-----------------|--------------|-----------------|----------|
| | Me | 25%;75% | Me | 25%;75% |
| 0,3-2,0 мОд/л | 156,5 | 151,0; 182,0 | 3,8 | 2,9; 4,5 |
| 2,0-4,0 мОд/л | 153,0 | 143,0; 179,0 | 3,8 | 3,2; 4,4 |
| $p_{k-w}1-2$ | 0,851 | | 0,847 | |
| Більше 4,0 мОд/л | 137,5 | 128,0; 166,0 | 3,7 | 3,3; 4,2 |
| $p_{k-w}2-3$ | 0,057 | | 0,612 | |
| $p_{k-w}1-3$ | 0,049 | | 0,536 | |

Примітки:

1. $p_{k-w}1-2$ - статистична значимість між показником дітей із рівнем ТТГ 0,3-2,0 мОд/л та із рівнем ТТГ 2,0-4,0 мОд/л.
2. $p_{k-w}2-3$ - статистична значимість між показником дітей із рівнем ТТГ 2,0-4,0 мОд/л та із рівнем ТТГ більше 4 мОд/л.
3. $p_{k-w}1-3$ - статистична значимість між показником дітей із рівнем ТТГ 0,3-2,0 мОд/л та із рівнем ТТГ більше 4 мОд/л.

Так, у групі дітей із рівнем ТТГ понад 4,0 мОд/л концентрація тироксину була статистично меншою ніж при оптимальному функціональному стані ГТС: 137,5 нмоль/л [QR: 128,0; 166,0] проти 156,5 нмоль/л [QR: 151,0; 182,0], $p_{k-w}=0,049$. Суттєвих коливань рівнів T_3 не спостерігалось.

Діти з дефіцитом маси тіла (діапазон від -3σ до -1σ) мали тенденцію до збільшення показників рівню ТТГ у порівнянні з дітьми, які народилися вчасно та мали при народженні достатню масу тіла (діапазон від -1σ до $+2\sigma$). Так, медіана тиреотропіну серед дітей з низькою масою тіла склала 4,3 мОд/л [QR: 3,0; 4,9] проти 3,2 мОд/л [QR: 2,8; 3,9] у дітей із нормальним фізичним розвитком ($p_u=0,678$).

Кореляційний аналіз за Спірменом між рівнем ТТГ та масою при народженні дозволив виявити слабквиражений зворотній кореляційний зв'язок ($\rho=-0,14$), але ці зміни не мали статистичної достовірності ($p>0,001$) (рис. 4.1).



Рис. 4.1. Кореляційний зв'язок між масою при народженні та рівнем ТТГ

Під час аналізу функціонального стану ГТС серед дітей різної статі було з'ясовано, що рівень ТТГ у дівчаток був дещо вищим, ніж у хлопчиків. Так, у

дівчаток медіана тиреотропіну склала 3,3 мОд/л [QR: 2,0; 4,3] проти 2,6 мОд/л [QR: 1,8; 3,8] у хлопчиків того ж віку ($p_u=0,147$) (рис. 4.2).

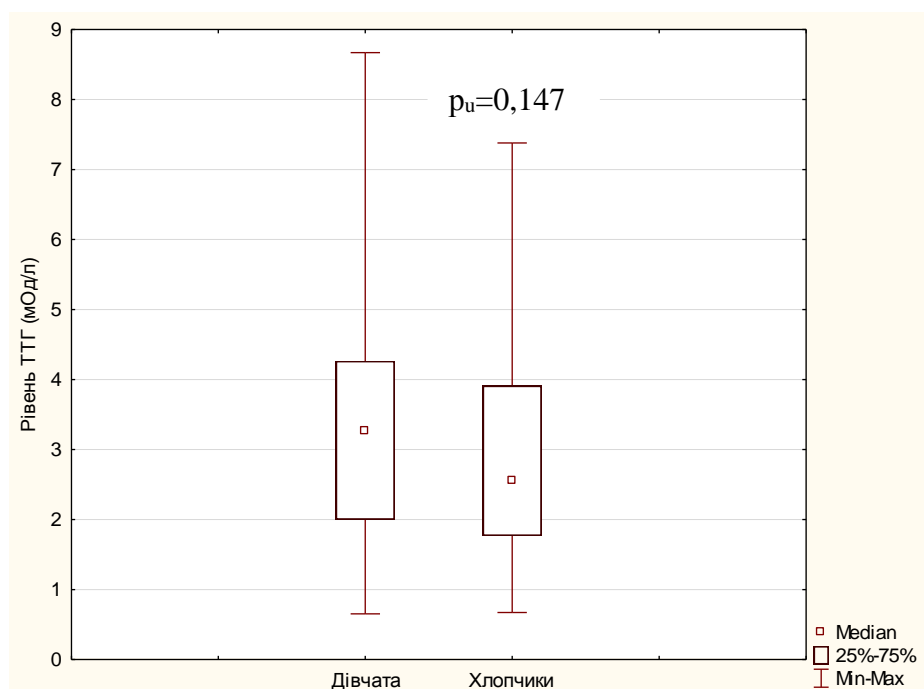


Рис. 4.2. Рівень ТТГ у дітей різної статі.

Клінічно у дітей із рівнем ТТГ більше 4,0 мОд/л достовірно частіше, ніж у вихованців із показниками ТТГ від 2,0 мОд/л до 4,0 мОд/л та в межах від 0,3 мОд/л до 2,0 мОд/л, спостерігались зміни моторних функцій: у $(59,3 \pm 8,6)\%$ (19/32) випадків проти $(13,5 \pm 4,6)\%$ (7/52, $p_{\chi^2}=0,000$) та $(5,8 \pm 4,0)\%$ (2/34, $p_{\chi^2}=0,000$) відповідно. Отже, шанси виникнення порушень моторних функцій у дітей із рівнем ТТГ більше 4,0 мОд/л були у 9 разів вищими, ніж у дітей із показниками ТТГ у межах від 2,0 мОд/л до 4,0 мОд/л ($OR=9,40$; 95 CI: 3,10-24,75, $p=0,000$), та у 23 рази більше, ніж у дітей з рівнем ТТГ від 0,3 мОд/л до 2,0 мОд/л ($OR=23,38$; 95 CI: 4,35-80,98, $p=0,000$). Міміка та дрібна моторика були порушені у дітей із високими значеннями ТТГ у $(43,7 \pm 8,6)\%$ (14/32) випадків у порівнянні з пацієнтами з нормально високими показниками ТТГ - $(9,5 \pm 4,0)\%$ (5/52, $p_{\chi^2}=0,001$), ($OR=7,31$; 95 CI: 2,21-20,72, $p=0,000$), та із оптимальними значеннями тиреотропіну $(8,7 \pm 4,7)\%$ (3/34, $p_{\chi^2}=0,003$), ($OR=8,04$; 95 CI: 1,92-25,90, $p=0,003$). Частота порушень в емоційно-вольовій сфері статистично не відрізнялася.

При проведенні кореляційного аналізу за Спірменом між рівнем ТТГ та КПР було встановлено помірний зворотній зв'язок ($\rho = -0,436$, $p < 0,001$) (рис. 4.3).

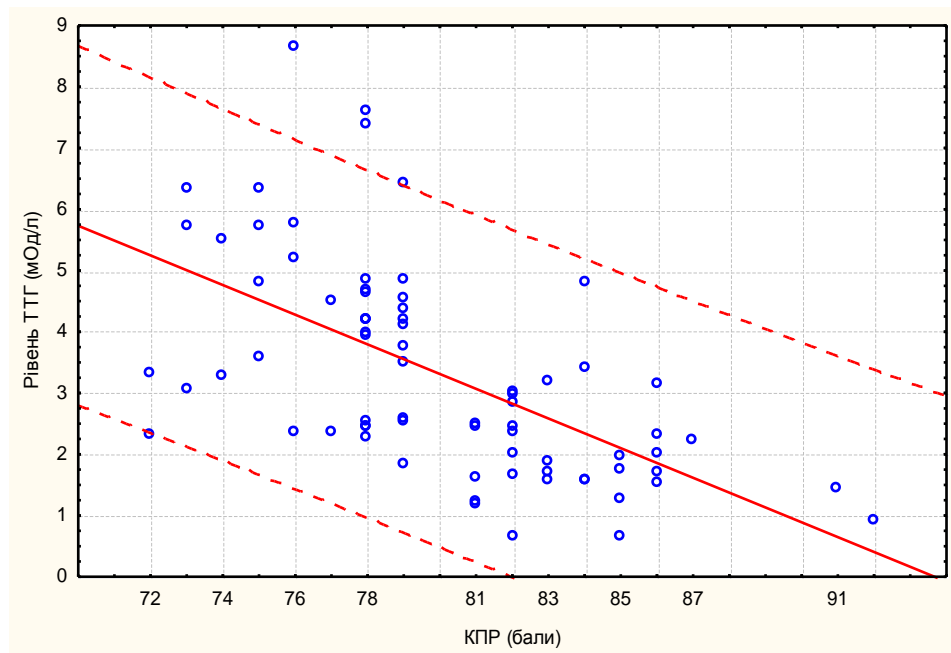


Рис. 4.3. Кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ та коефіцієнтом нервово-психічного розвитку

Діти з показниками ТТГ понад 4,0 мОд/л мали рівень КПР нижче 80 балів у $(37,5 \pm 5,6) \%$ (12/32) випадків проти $(15,4 \pm 6,3) \%$ (8/52, $p_{\chi^2} = 0,003$) у дітей із показниками ТТГ від 2,0 мОд/л до 4,0 мОд/л та проти $(2,9 \pm 2,8) \%$ (1/34, $p_{\chi^2} = 0,000$) у дітей із рівнем ТТГ у діапазоні від 0,3 мОд/л до 2,0 мОд/л. Підвищення рівню ТТГ понад 2,0 мОд/л збільшувало шанси зниження КПР у 3,3 рази ($OR = 3,30$; 95 CI: 1,15-8,82, $p = 0,040$), а вміст тиреотропіну в сироватці крові понад 4,0 мОд/л – майже у 20 разів ($OR = 19,80$; 95 CI: 2,29-80,79, $p = 0,001$).

При проведенні кореляційного аналізу за Спірменом між рівнем T_3 та КПР також було встановлено слабкий негативний зворотній зв'язок ($\rho = -0,220$, $p < 0,001$) (рис. 4.4).

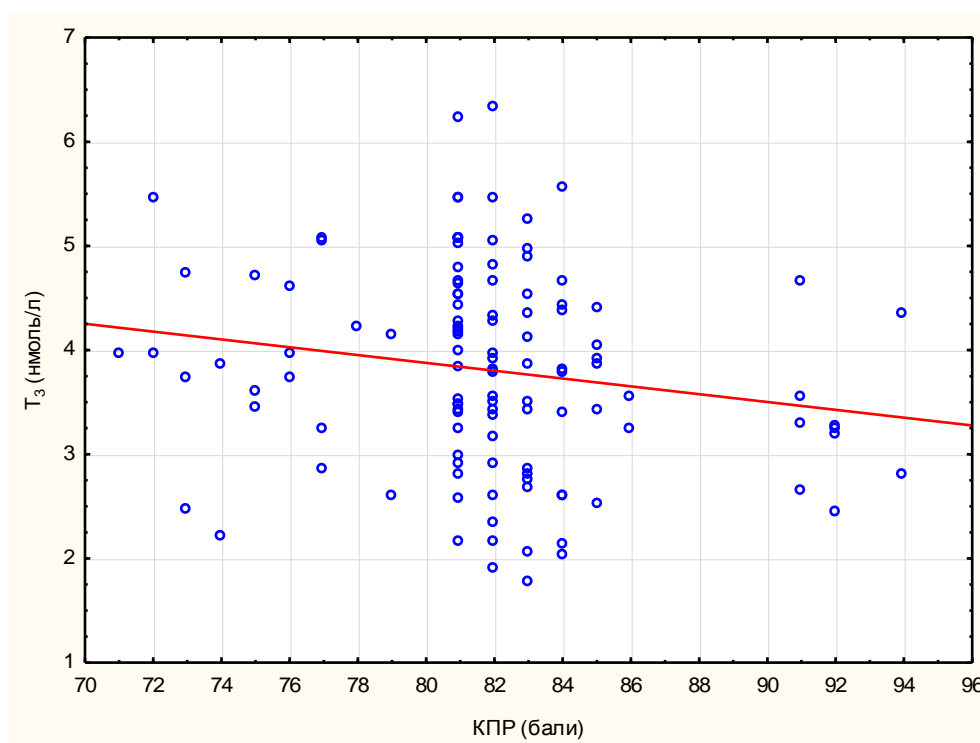


Рис. 4.4. Кореляційний зв'язок між рівнем трийодтироніну та коефіцієнтом нервово-психічного розвитку

Під час дослідження було встановлено, що серед дітей раннього віку при показниках ТТГ понад 4,0 мОд/л статистично частіше, ніж у вихованців із рівнем ТТГ в межах 2,0-4,0 мОд/л та у дітей із оптимальним функціональним станом ГТС (0,3-2,0 мОд/л) спостерігалися клінічні симптоми ураження ЦНС: мармуровість шкіряних покривів ($70,4 \pm 8,7$) % (19/27), непокійний сон ($50,0 \pm 6,7$) % (27/54), м'язова дистонія ($73,8 \pm 9,1$) % (17/23), зниження сухожильних рефлексів ($65,4 \pm 8,7$) % (19/29), тремор підборіддя та кінцівок ($40,5 \pm 5,8$) % (28/69), збіжна косоокість ($73,8 \pm 10,0$) % (14/19), зниження об'єму активних та пасивних рухів ($76,8 \pm 11,6$) % (10/13), позитивний симптом Грефе ($66,6 \pm 13,5$) % (8/12), спонтанний рефлекс Моро ($68,4 \pm 10,6$) % (13/19), періодичне зригування ($57,9 \pm 11,2$) % (11/19), ністагм ($75,0 \pm 21,5$) % (3/4), ($p_{\chi^2} < 0,001$) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Розподіл симптомів ураження нервової системи з урахуванням рівню ТТГ в сироватці крові

| Клінічні прояви | Загальна кількість дітей (n=118) | | Діти з рівнем ТТГ >4,0 мОд/л (n=32) | | | Діти з рівнем ТТГ 2,0-4,0 мОд/л (n=52) | | | Діти з рівнем ТТГ 0,3-2,0 мОд/л (n=34) | | |
|--------------------------------|----------------------------------|----------|-------------------------------------|-----------|-----------------------|--|-----------|--|--|-----------|---|
| | n | % | n | % | p _{χ2} | n | % | p _{χ2} | n | % | p _{χ2} |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Непокоїний сон | 54 | 45,7±4,5 | 27 | 50,0±6,7 | p<0,001 | 18 | 33,4±6,3 | p ₁ =0,235 p ₂ <0,001 | 9 | 16,6±5,1 | p ₁ =0,026 p ₂ <0,001 p ₃ =0,376 |
| Мармуровість шкіряних покривів | 27 | 22,8±3,8 | 19 | 70,4±8,7 | p ₁ <0,001 | 6 | 22,2±7,9 | p ₁ =0,130 p ₂ <0,001 | 2 | 7,4±5,0 | p ₁ =0,048 p ₂ <0,001 p ₃ =0,614 |
| Періодичне зригування | 19 | 16,1±3,3 | 11 | 57,9±11,2 | p ₁ =0,041 | 6 | 31,6±10,5 | p ₁ =0,589 p ₂ =0,024 | 2 | 10,5±7,0 | p ₁ =0,215 p ₂ =0,009 p ₃ =0,614 |
| Тремор підборіддя та кінцівок | 69 | 58,5±4,5 | 28 | 40,5±5,8 | p ₁ =0,004 | 35 | 50,7±6,0 | p ₁ =0,358 p ₂ =0,069 | 6 | 8,8±3,4 | p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 |
| Позитивний симптом Грефе | 12 | 10,2±2,7 | 8 | 66,6±13,5 | p ₁ =0,058 | 2 | 16,7±10,6 | p ₁ =0,281 p ₂ =0,010 | 2 | 16,7±10,6 | p ₁ =0,739 p ₂ =0,980 p ₃ =0,085 |

Продовження табл. 4.2

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|-------------------------------------|----|----------|----|-----------|-----------------------|----|-----------|--|----|----------|---|
| Спонтанний рефлекс Моро | 19 | 16,1±3,3 | 13 | 68,4±10,6 | p ₁ =0,006 | 5 | 26,3±10,0 | p ₁ =0,379 p ₂ =0,002 | 1 | 5,3±5,0 | p ₁ =0,087 p ₂ =0,001 p ₃ =0,450 |
| М'язова дистонія | 23 | 19,5±3,6 | 17 | 73,8±9,1 | p ₁ <0,001 | 4 | 17,4±7,8 | p ₁ =0,087 p ₂ <0,001 | 2 | 8,8±5,8 | p ₁ =0,104 p ₂ <0,001 p ₃ =0,912 |
| Підвищений м'язовий тонус | 25 | 21,2±3,7 | 7 | 28,0±8,9 | p ₁ =0,874 | 13 | 52,0±9,9 | p ₁ =0,726 p ₂ =0,950 | 5 | 20,0±8,0 | p ₁ =0,554 p ₂ =0,663 p ₃ =0,381 |
| Знижений м'язовий тонус | 5 | 4,2±1,7 | 5 | 100 | p ₁ =0,059 | - | - | p ₁ =0,311 p ₂ =0,014 | - | - | p ₁ =0,500 p ₂ =0,053 - |
| Підвищені сухожильні рефлекси | 54 | 45,7±4,5 | 13 | 24,1±5,7 | p ₁ =0,750 | 23 | 42,6±6,7 | p ₁ =0,986 p ₂ =0,922 | 18 | 33,3±6,3 | p ₁ =0,587 p ₂ =0,450 p ₃ =0,569 |
| Знижені сухожильні рефлекси | 29 | 24,6±3,9 | 19 | 65,4±8,7 | p ₁ <0,001 | 8 | 27,5±8,2 | p ₁ =0,256 p ₂ <0,001 | 2 | 6,9±4,6 | p ₁ =0,032 p ₂ <0,001 p ₃ =0,317 |

Продовження табл. 4.2

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|---|----|----------|----|-----------|-----------------------|---|-----------|--|----|----------|---|
| Збіжна косоокість | 19 | 16,1±3,3 | 14 | 73,8±10,0 | p ₁ =0,002 | 3 | 15,8±8,3 | p ₁ =0,109 p ₂ <0,001 | 2 | 10,4±7,0 | p ₁ =0,215 p ₂ =0,001 p ₃ =0,653 |
| Ністагм | 4 | 3,4±1,6 | 3 | 75,0±21,5 | p ₁ =0,341 | - | | p ₁ =0,410 p ₂ =0,092 | 1 | 25±21,6 | p ₁ =0,667 p ₂ =0,563 p ₃ =0,814 |
| Підвищений об'єм активних та пасивних рухів | 12 | 10,2±2,7 | 5 | 41,7±14,1 | p ₁ =0,583 | 4 | 33,3±13,5 | p ₁ =0,822 p ₂ =0,436 | 3 | 25±12,5 | p ₁ =0,925 p ₂ =0,639 p ₃ =0,829 |
| Знижений об'єм активних та пасивних рухів | 13 | 11,0±2,8 | 10 | 76,8±11,6 | p ₁ =0,011 | 3 | 23,2±11,6 | p ₁ =0,427 p ₂ =0,005 | - | - | p ₁ =0,094 p ₂ <0,001 p ₃ =0,410 |

Примітки:

1. p₁ – достовірність різниці з показником по вибірці в цілому
2. p₂ – достовірність різниці з показником дітей із рівнем ТТГ вище 4,0 мОд/л
3. p₃ – достовірність різниці з показником дітей із рівнем ТТГ 2,0-4,0 мОд/л

Підвищення рівня ТТГ $>4,0$ мОд/л статистично частіше спостерігалось у дітей із клінічними проявами синдрому затримки стато-кінетичного психічного та передмовленнєвого розвитку: у $(39,6 \pm 6,3) \%$ випадків (23/58), проти $(19,3 \pm 7,1) \%$ (6/31) у вихованців із ознаками синдрому рухових порушень ($p_{\chi^2}=0,087$) та $(13,5 \pm 7,2) \%$ (3/22) – у дітей із симптомами синдрому підвищеної нервово-рефлекторної збудливості ($p_{\chi^2}=0,051$).

Медіана ТТГ у дітей із синдромом затримки стато-кінетичного, психічного та передмовленнєвого розвитку складала 3,5 мОд/л [QR: 2,4; 4,4] проти 2,4 мОд/л [QR: 1,9; 3,9] у дітей із синдромом рухових порушень ($p_{k-w1-2}=0,037$), проти 2,2 мОд/л [QR: 1,7; 3,4] – у пацієнтів із синдромом підвищеної нервово-рефлекторної збудливості ($p_{k-w1-3}=0,012$) та 1,3 мОд/л [QR: 1,1; 2,1] – у порівнянні з дітьми без ознак порушень функціонування нервової системи ($p_{k-w1-4}=0,011$) (рис. 4.5).

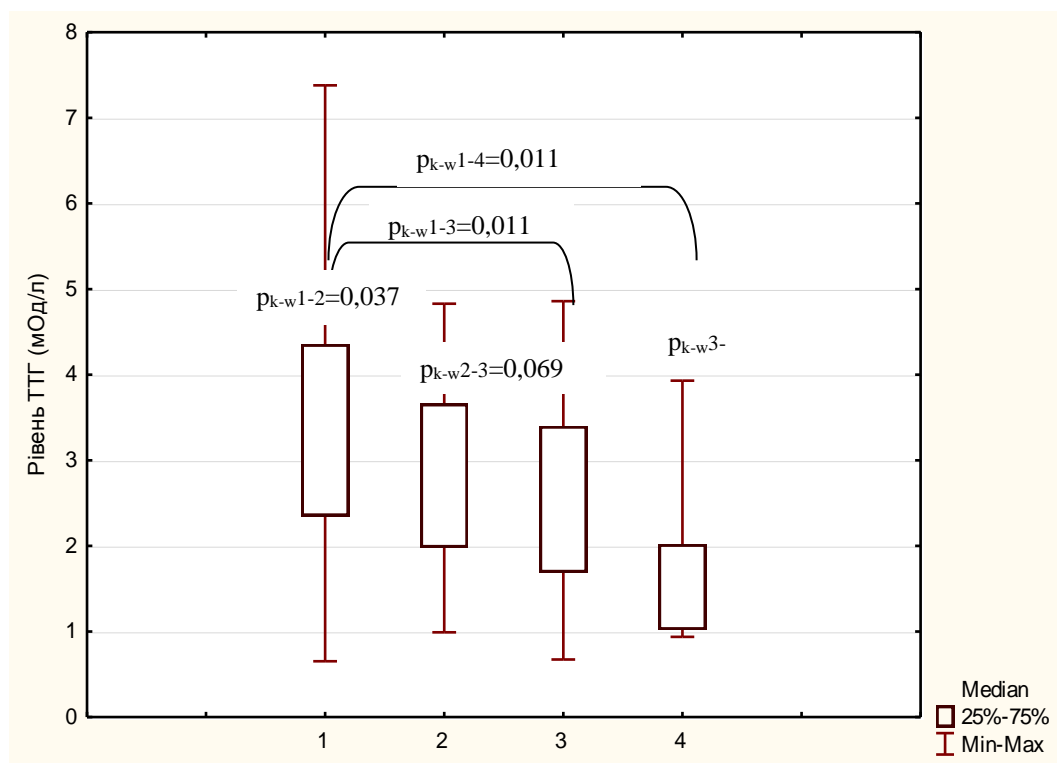


Рис. 4.5. Рівень ТТГ у дітей раннього віку в залежності від характеру клінічних проявів ураження нервової системи.

Примітки:

1. діти з синдромом затримки стато-кінетичного та передмовленнєвого розвитку
2. діти з синдромом рухових порушень
3. діти з синдромом підвищеної нервово-рефлекторної збудливості
4. діти без неврологічної патології

Підвищення рівню ТТГ понад 4,0 мОд достовірно збільшувало шанси на виникнення затримки стато-кінетичного, психічного та передмовленнєвого розвитку (OR=8,31; 95 CI: 2,62-22,69, p=0,000) у порівнянні з дітьми з оптимальним функціональним станом ГТС. У порівнянні з дітьми із рівнем ТТГ 2,0-4,0 мОд/л шанси збільшувалися у 2,4 рази (OR=2,37; 95 CI: 0,90-5,79, p=0,114).

Рівень T_4 та T_3 у сироватці крові дітей раннього віку був у межах значень відповідних референтних інтервалів (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Функціональний стан ГТС у дітей з різними синдромами ураження ЦНС

| Синдроми ураження нервової системи | ТТГ, мОд/л | | Т ₄ , нмоль/л | | Т ₃ , нмоль/л | |
|--|------------|----------|--------------------------|--------------|--------------------------|----------|
| | Me | 25%;75% | Me | 25%;75% | Me | 25%;75% |
| Синдром затримки статокінетичного психічного та передмовленнєвого розвитку | 3,5 | 2,4; 4,4 | 136,5 | 121,0; 182,0 | 3,9 | 2,9; 4,6 |
| Синдром рухових порушень | 2,4 | 1,9; 3,9 | 153,0 | 144,0; 178,0 | 3,9 | 3,2; 4,4 |
| p_{k-w1-2} | 0,037 | | 0,051 | | 0,868 | |
| Синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості | 2,2 | 1,7; 3,4 | 157,5 | 142,0; 178,0 | 3,8 | 3,3; 4,2 |
| p_{k-w2-3} | 0,069 | | 0,907 | | 0,658 | |
| p_{k-w1-3} | 0,012 | | 0,133 | | 0,616 | |
| Відсутність неврологічної патології | 1,3 | 1,1; 2,1 | 137,0 | 121,0; 149,0 | 3,2 | 2,8; 3,3 |
| p_{k-w1-4} | 0,011 | | 0,183 | | 0,005 | |
| p_{k-w2-4} | 0,036 | | 0,675 | | 0,003 | |
| p_{k-w3-4} | 0,231 | | 0,904 | | 0,038 | |

Примітки:

1. p_{k-w1-2} - статистична значимість між показником дітей із синдромом затримки статокінетичного та передмовленнєвого розвитку та дітей із синдромом рухових порушень
2. p_{k-w2-3} - статистична значимість між показником дітей із синдромом рухових порушень та дітей з синдромом підвищеної нервово-рефлекторної збудливості
3. p_{k-w1-3} - статистична значимість між показником дітей із синдромом затримки статокінетичного та передмовленнєвого розвитку та дітей із синдромом підвищеної нервово-рефлекторної збудливості
4. p_{k-w1-4} статистична значимість між показником дітей із синдромом затримки статокінетичного та передмовленнєвого розвитку та дітей без неврологічної патології
5. p_{k-w2-4} статистична значимість між показником дітей із синдромом рухових порушень та дітей без неврологічної патології
6. p_{k-w3-4} статистична значимість між показником дітей із синдромом підвищеної нервово-рефлекторної збудливості та дітей без неврологічної патології

У дітей із синдромом затримки стато-кінетичного та передмовленнєвого розвитку медіана T_3 складала 3,9 нмоль/л [QR: 2,9; 4,6], така ж медіана була і у дітей із синдромом рухових порушень 3,9 нмоль/л [QR: 3,2; 4,4] ($p_{k-w1-2}=0,868$) проти 3,8 нмоль/л [QR: 3,3; 4,2] ($p_{k-w1-3}=0,616$) – у пацієнтів із синдромом підвищеної нервово-рефлекторної збудливості та 3,2 нмоль/л [QR 2,8; 3,3] – у дітей без ознак порушень функціонування нервової системи ($p_{k-w1-4}=0,005$).

Медіана T_4 у дітей із синдромом затримки стато-кінетичного та передмовленнєвого розвитку складала 136,5 нмоль/л [QR: 121,0; 182,0] проти 153,0 нмоль/л [QR: 144,0; 178,0] у дітей з синдромом рухових порушень ($p_{k-w1-2}=0,051$), та 157,5 нмоль/л [QR: 142,0; 178,0] – у пацієнтів із синдромом підвищеної нервово-рефлекторної збудливості ($p_{k-w1-3}=0,133$) та 137,0 нмоль/л [QR 121,0; 149,0] – у дітей без ознак порушень функціонування нервової системи ($p_{k-w1-4}=0,183$).

Таким чином, проведене дослідження продемонструвало високу частоту неврологічних симптомів у дітей раннього віку, позбавлених батьківського піклування, та їх тісний взаємозв'язок із активністю гіпофізарно-тиреоїдної системи.

4.3. Рівень кортизолу у дітей раннього віку

Із метою оцінки рівня стресу у дітей раннього віку було визначено вміст кортизолу в сироватці крові. Зважаючи на значні добові коливання цього гормону, забір крові проводився усім дітям із сьомої до восьмої години ранку. За референтні значення було прийнято 138-690 нмоль/л [27].

Більша частина обстежених дітей мала показники кортизолу в межах зазначених референтних значень: Ме 279,5 нмоль/л [QR: 194,0; 496,0]. У дітей, які народилися з низькою масою тіла, медіана кортизолу складала 303,5 нмоль/л [QR: 186,0; 436,0] проти 251,0 нмоль/л [QR: 184,0; 437,0] – у дітей із нормальною масою тіла при народженні ($p_r=0,698$). Гендерної різниці не спостерігалось. Кореляційного зв'язку між КІПР та рівнем кортизолу в сироватці крові не було.

У дітей із синдромом затримки стато-кінетичного та нервово-психічного розвитку мала місце тенденція до підвищення показників кортизолу: 303,5 нмоль/л [QR: 206,0; 480,0] проти 268,0 нмоль/л [QR: 186,0; 425,0] у дітей із синдромом рухових порушень ($p_{k-w1-2}=0,555$) та 220,5 нмоль/л [QR: 109,0; 378,0] – у дітей із синдромом підвищеної нервово-рефлекторної збудливості ($p_{k-w1-3}=0,133$). У дітей без неврологічної симптоматики медіана кортизолу була на рівні 261,0 нмоль/л [QR: 109,0; 513,0] ($p_{k-w1-4}=0,709$).

Рівні кортизолу були достовірно вищими у пацієнтів із напруженим функціонуванням гіпофізарно-тиреоїдної системи: у дітей із рівнем ТТГ вище 4,0 мОд/л медіана кортизолу склала 310,7 нмоль/л [QR: 211,5; 469,0] проти 236,0 нмоль/л [QR: 111,0; 328,0] – у дітей із рівнем ТТГ менше 2,0 мОд/л ($p_{k-w1-3}=0,025$) (рис. 4.6).

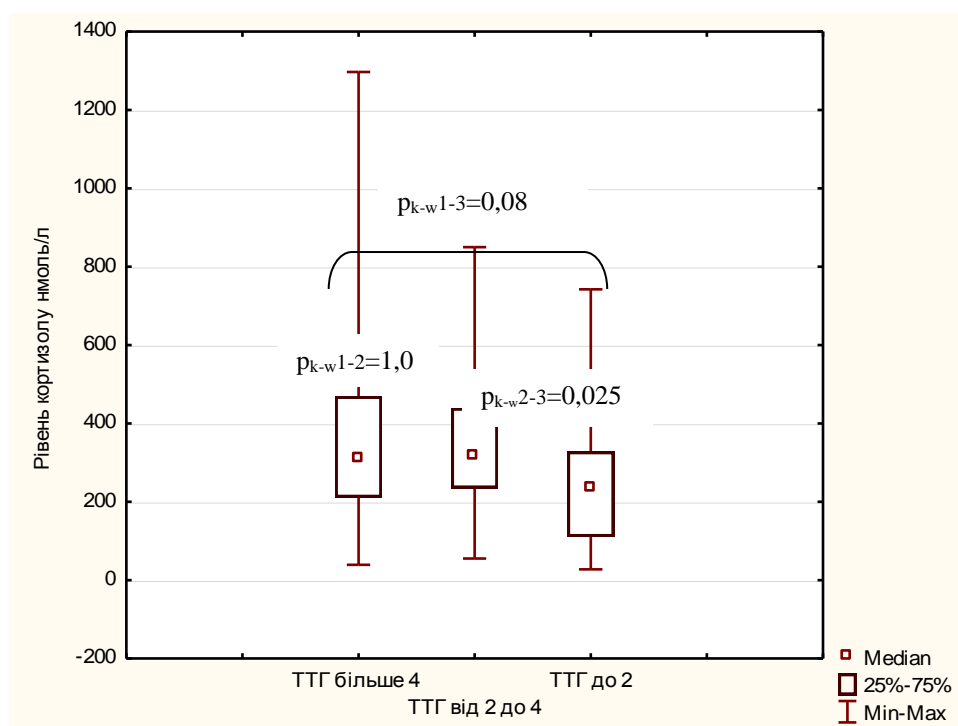


Рис. 4.6. Рівень кортизолу у дітей із різним рівнем ТТГ

При проведенні кореляційного аналізу за Спірменом, між рівнем ТТГ та рівнем кортизолу у сироватці крові, було виявлено слабкий позитивний зв'язок ($\rho=0,189$; $p<0,05$) (рис. 4.7).

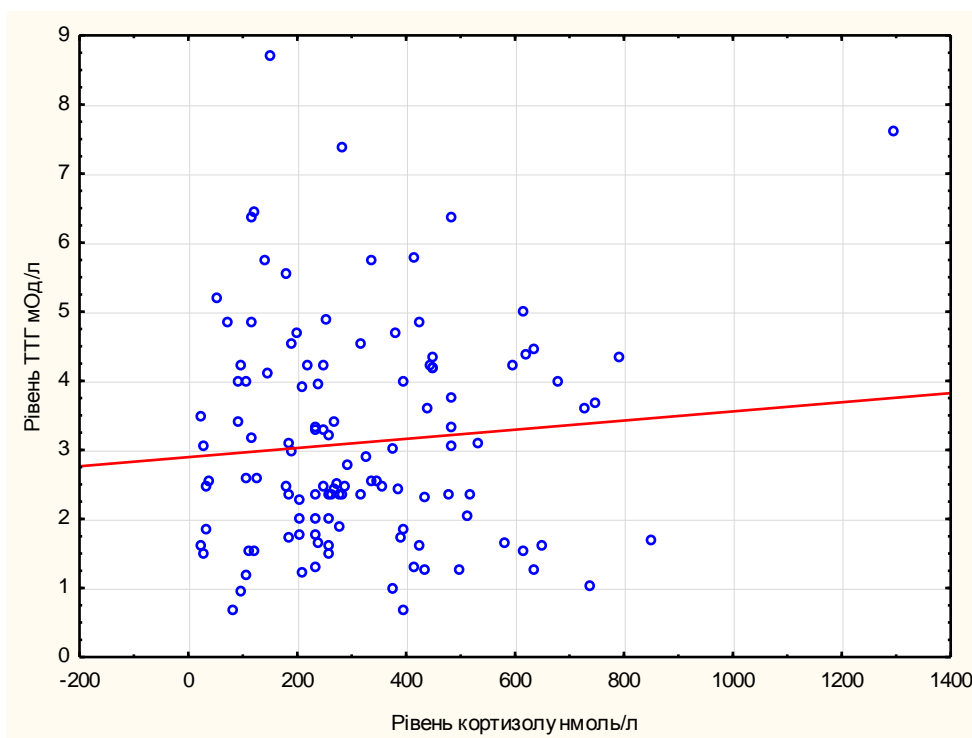


Рис. 4.7. Кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ та рівнем кортизолу.

Підвищення рівня кортизолу у дітей із напруженим функціонування ГТС та з синдромами ураження ЦНС вказує на активацію стресових механізмів та співпадає з даними літератури. Так за даними Попової Є. В., у кожного третього пацієнта з гіпотиреозом спостерігається підвищення рівня кортизолу у сироватці крові. Однак за даними інших авторів [92], у дітей, що позбавлені батьківського піклування та перебувають у стані депривації, також має місце підвищення кортизолу [135, 184]. Таким чином, підвищення рівня цього гормону у вихованців будинку дитини може бути обумовлено, як стресовою реакцією організму дитини на відсутність батьківського піклування, так і наявністю напруженого функціонування ГТС.

4.4. Рівень серотоніну у дітей раннього віку та його вплив на нервово-психічний розвиток

Враховуючи тісний взаємозв'язок між гіпофізарно-тиреоїдною і серотонінергічною системою та їх вплив на адаптаційні можливості дитини, усім вихованцям будинку дитини було проведено аналіз рівня серотоніну у сироватці крові. Під час дослідження було встановлено, що медіана серотоніну складала 201,5 нмоль/мл [QR: 196,6; 203,4]. При проведенні кореляційного аналізу за Спірменом між рівнем серотоніну та масою при народженні було встановлено слабкий зворотній зв'язок ($\rho = -0,28$, $p < 0,05$) (рис. 4.8).

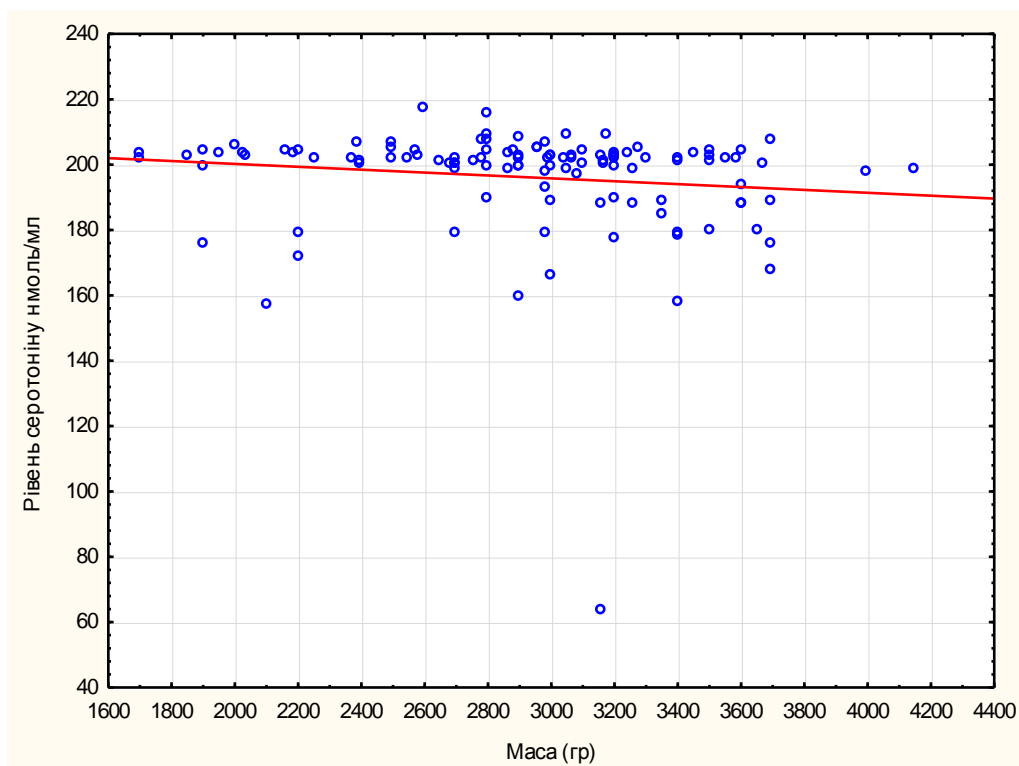


Рис. 4.8. Кореляційний зв'язок між масою при народженні та рівнем серотоніну.

Крім того, під час дослідження було виявлено статистично достовірну різницю між показниками серотоніну у дітей різної статі. Так у дівчаток медіана серотоніну була вища, ніж у хлопчиків, та складала 201,8 нмоль/мл [QR: 199,4; 204,3] проти 200,5 нмоль/мл [QR: 188,9; 202,5] відповідно ($p_u = 0,038$) (рис. 4.9).

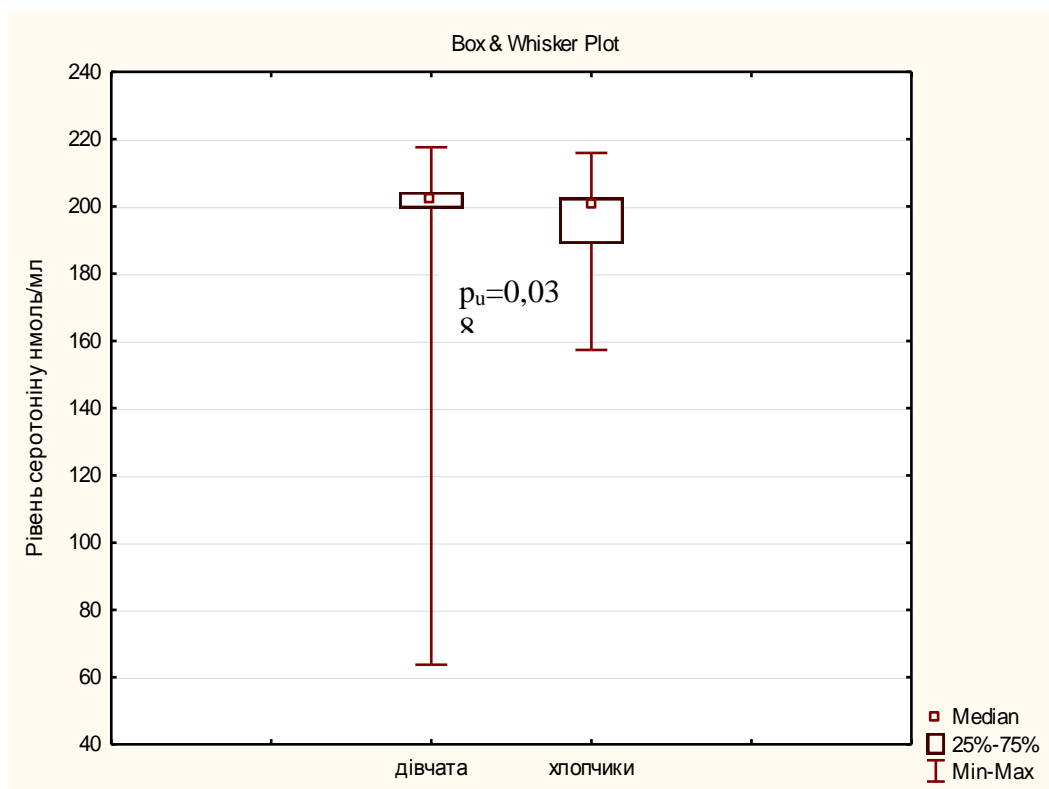


Рис. 4.9. Рівень серотоніну у дітей різної статі

Протягом дослідження було встановлено, що рівень серотоніну у дітей з порушеннями функціонування нервової системи, а саме з синдромом затримки стато-кінетичного, психічного та передмовленнєвого розвитку, був статистично вищий, ніж у дітей без порушень функціонування нервової системи. Так, серед дітей із синдромом затримки стато-кінетичного, психічного та передмовленнєвого розвитку медіана серотоніну складала 202,1 нмоль/мл [QR: 199,7; 204,3] проти 201,3 нмоль/мл [QR: 196,6; 202,7] у дітей із синдромом рухових порушень ($p_{k-w1-2}=0,185$), 197,0 нмоль/мл [QR: 185,1; 201,9] – у пацієнтів із синдромом підвищеної нервово-рефлекторної збудливості ($p_{k-w1-3}=0,017$), та 198,1 нмоль/мл [QR 175,9; 200,3] – у дітей без порушень функціонування нервової системи ($p_{k-w1-4}=0,050$) (рис. 4.10.).

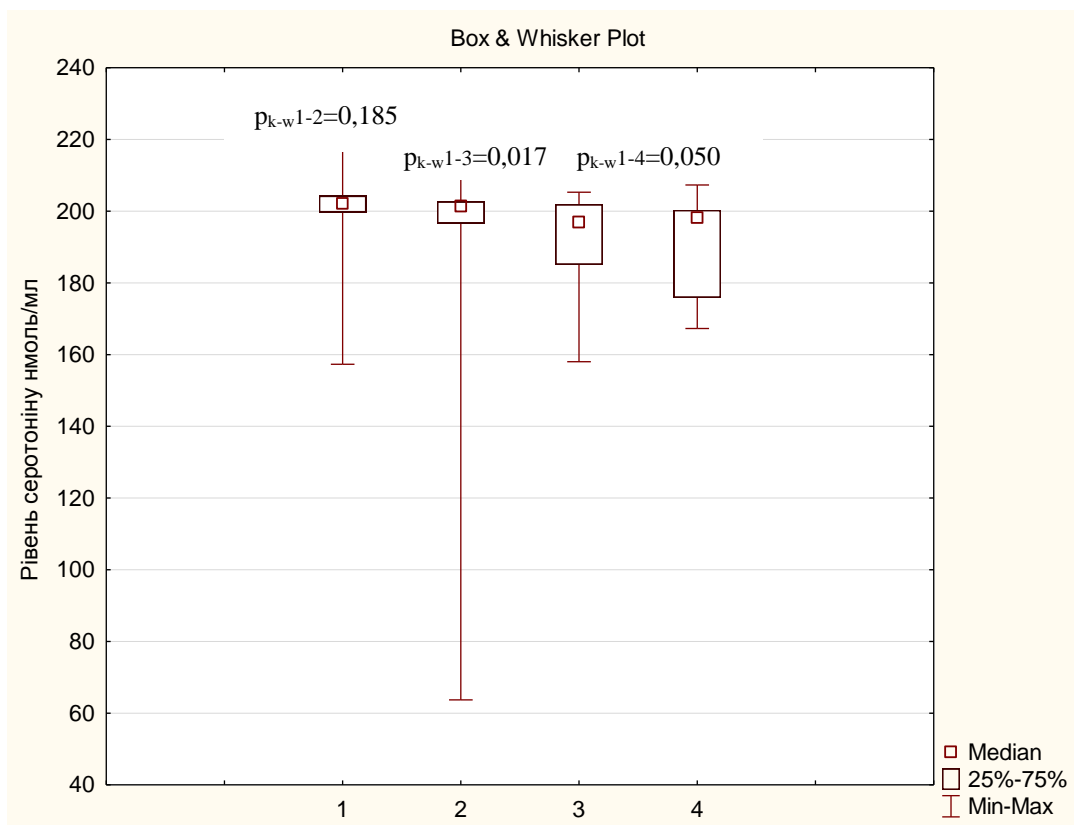


Рис. 4.10. Рівень серотоніну у дітей раннього віку в залежності від характеру клінічних проявів ураження нервової системи

Примітки:

- 1 - діти з синдромом затримки стато-кінетичного та передмовленнєвого розвитку
- 2 - діти з синдромом рухових порушень
- 3 - діти з синдромом підвищеної нервово-рефлекторної збудливості
- 4 - діти без неврологічної патології

Під час аналізу взаємозв'язку між функціональним станом серотонінергічної та гіпофізарно-тиреоїдної систем вдалося встановити, що у дітей з напруженим функціонуванням ГТС рівень серотоніну був вищим, ніж у дітей з нормальним функціональним станом ГТС. Так у дітей з рівнем ТТГ більше 4 мОд/л медіана серотоніну склала 204,1 нмоль/мл [QR: 202,1; 206,1] проти 201,7 нмоль/мл [QR: 199,9; 202,9] ($p_{k-w1-2}=0,000$) у дітей з рівнем ТТГ у діапазоні від 2 мОд/л до 4 мОд/л та 185,1 нмоль/мл [QR: 177,7; 189,7] у дітей з оптимальними значеннями ТТГ (від 0,3 мОд/л до 2 мОд/л) ($p_{k-w1-3}=0,000$) (рис.4.11).

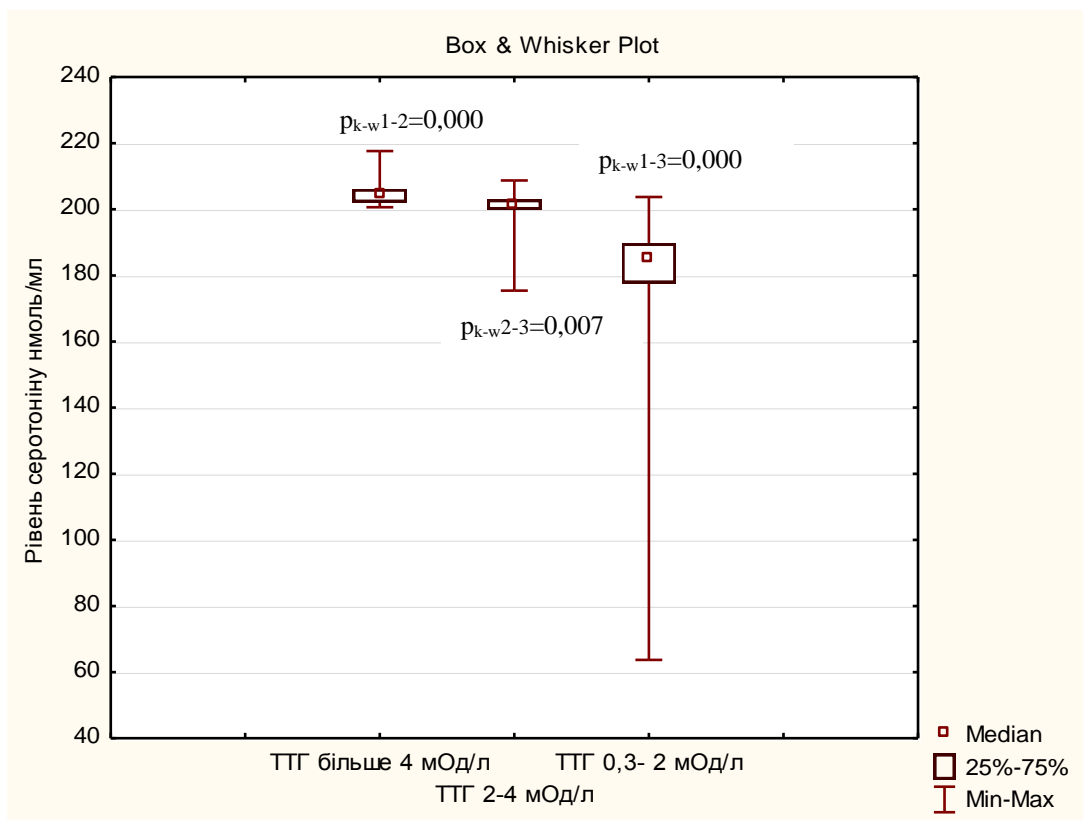


Рис. 4.11. Рівень серотоніну у дітей з різним рівнем ТТГ

Кореляційний аналіз за Спірменом встановив виражений лінійний позитивний зв'язок між рівнем серотоніну та ТТГ ($\rho = +0,772$, $p < 0,05$) (рис. 4.12).

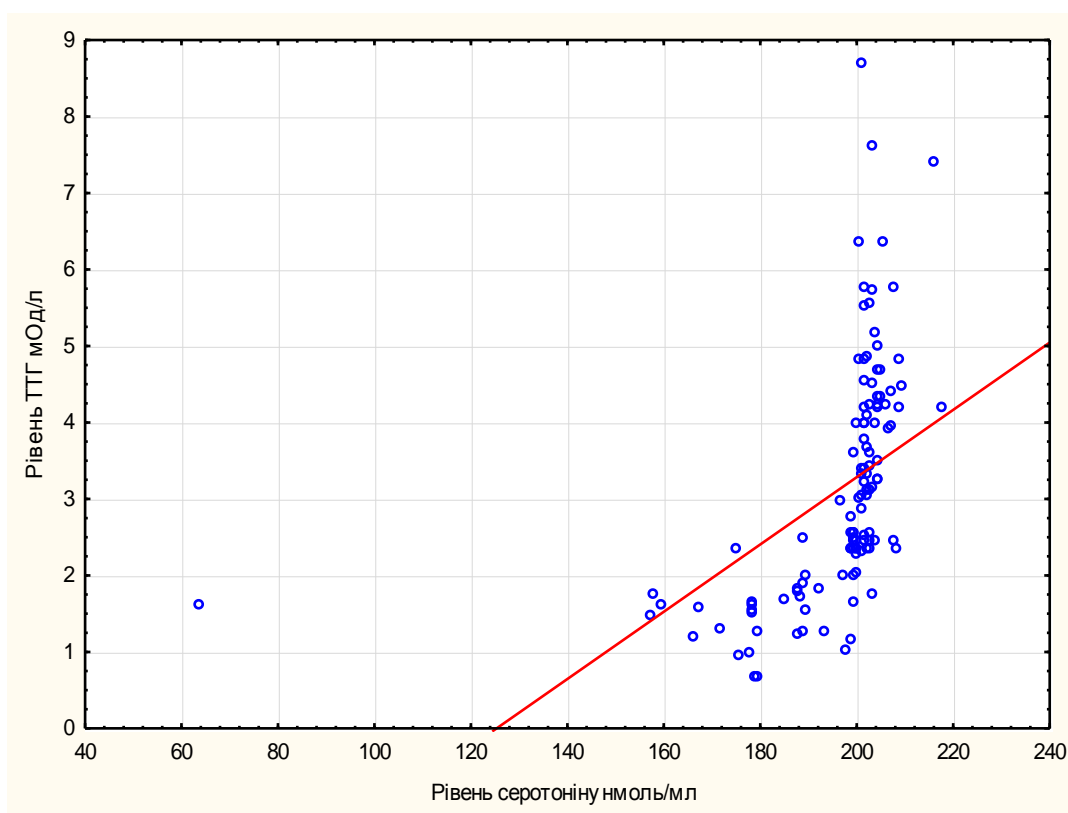


Рис. 4.12. Кореляційний зв'язок між рівнем серотоніну та рівнем ТТГ

Таким чином, на відміну від дорослих та дітей старшого віку, у дітей раннього віку із відставанням у фізичному, нервово-психічному розвитку та ознаками перинатального ураження ЦНС напружене функціонування гіпофізарно-тиреоїдної системи супроводжується підвищенням продукції серотоніну.

Отже, проведене дослідження продемонструвало недостатнє надходження йоду в організм дитини раннього віку з відставанням у фізичному розвитку при використанні адаптованих сумішей: за даними дієтичних розрахунків 76 мкг/добу та за даними медіани добової екскреції йоду із сечею – 56,48 мкг/добу. В свою чергу дефіцит йоду може впливати на тиреоїдний гормоногенез. Як результат, лише $(28,8 \pm 4,1) \%$ (34/118) обстежених дітей мали оптимальний рівень ТТГ у сироватці крові.

Тиреоїдний статус впливав на нервово-психічний розвиток дитини: при підвищенні рівню ТТГ понад 4 мОд/л підсилювались шанси виникнення порушень моторних функцій ($OR=23,38$, $p=0,000$); міміки та дрібної моторики ($OR=8,04$, $p=0,003$); зниження КПП < 80 балів ($OR=19,80$, $p=0,001$). Клінічні симптоми ураження ЦНС достовірно частіше зустрічались серед дітей із напруженим функціональним станом ГТС ($p_{\chi^2} < 0,001$). Найвищими були показники ТТГ у дітей із синдромом затримки стато-кінетичного, психічного та передмовленнєвого розвитку ($p_{k-w}=0,011$).

Діти із рівнем ТТГ вище 4,0 мОд/л перебували у вираженому стресовому стані, про що свідчила медіана кортизолу, яка була статистично вища, ніж серед дітей із оптимальним функціональним станом ГТС ($p_{k-w}=0,025$). На відміну від дорослих та дітей старшого віку, у яких гіпотиреоз супроводжується зниженням продукції серотоніну, у дітей молодшого віку з напруженим функціонуванням ГТС, мало місце підвищення цього нейромедіатору ($p_{k-w}=0,011$).

Результати дослідження відображені у наукових публікаціях:

1. Йодна забезпеченість вагітних, матерів-годувальниць та дітей грудного віку на сході України / Н.А. Бєлих, М.Є. Маменко, Г.О. Шлєєнкова, Л. Й. Корнієнко // Сучасна педіатрія. – 2012. - № 6(46). С. 69-72. *(Автор брав участь у статистичному обробленні, забезпечував підбір літературних джерел).*
2. Вплив порушень функціональної активності гіпофізарно-тиреоїдної системи на нервово-психічний розвиток та неврологічний статус дітей раннього віку / М.Є. Маменко, Г.О. Шлєєнкова, Н.А. Бєлих, К.М. Донцова // Сучасна педіатрія. – 2015. – № 2 (66). – С. 105-109. *(Автор здійснив клінічне обстеження хворих, статистично опрацював та узагальнив результати, підготував статтю до друку).*
3. Маменко М.Є. Функціональна активність серотонергічної та гіпофізарно-тиреоїдної систем у дітей раннього віку із порушеннями нервово-психічного розвитку і неврологічного статусу / М.Є. Маменко, Г.О. Шлєєнкова // Сучасна педіатрія. – 2015. - № 7(71). С. 111-114. *(Автор забезпечував аналіз результатів, брав участь у статистичному обробленні, забезпечував аналіз сучасної літератури).*
4. Шлєєнкова Г.О. Залежність нервово-психічного розвитку та неврологічного статусу дітей раннього віку від функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи / Г.О. Шлєєнкова // Український журнал дитячої ендокринології. – 2015. - № 3-4. С. 26-30.
5. Shlieienkova H. O. Dependence of neuropsychological development of early age children from the functional activity of serotonergic and pituitary-thyroid systems // The Journal of V.N. Karazin Kharkiv Nacional University, series “Medicine”. – 2016. - № 32. С. 48-55.

РОЗДІЛ 5

СТАН ФІЗИЧНОГО, НЕРВОВО-ПСИХІЧНОГО РОЗВИТОКУ ТА
АДАПТАЦІЙНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ ПІСЛЯ
ДОТАЦІЇ ПРЕПАРАТІВ КАЛІЮ ЙОДИДУ

Усім вихованцям будинку дитини створювалися умови для гармонійного фізичного та нервово-психічного розвитку. Діти перебували на штучному вигодовуванні адаптованими сумішами (“Малиш”, “Нестожен”, “Белакт”). Усім дітям було застосовано комплекс реабілітаційних заходів: профілактичний масаж курсами 1 раз на 3 місяці (10 сеансів), заняття з метою розвитку пізнавальної активності, сенсорної інтеграції та дрібної моторики з використанням ”сухих” басейнів, розвиваючих іграшок за методикою Монтесорі, сенсорних м’ячів, дидактичних наборів (постійно).

Пацієнтам із синдромом підвищеної нервово-рефлекторної збудженості призначалися ванни з відваром седативних трав (валеріана, м’ята) за 30 хвилин до нічного сну. Діти з синдромом рухових порушень та синдромом затримки статокінетичного та передмовленнєвого розвитку додатково отримували вітаміни групи В у віковій дозі протягом 3-4 тижнів. Дітям, у яких в анамнезі була затримка внутрішньоутробного розвитку, призначались полівітамінні препарати курсами 2 рази на рік.

Для вивчення впливу корекції тиреоїдного статусу на фізичний, нервово-психічний розвиток та процеси адаптації діти були розподілені на дві умовні групи. Групи були однорідними за вихідними показниками статі, віку, фізичного та нервово-психічного розвитку, функціональної активності ГТС (табл. 5.1). Діти першої групи спостереження отримували поряд із базисним комплексом реабілітаційних заходів калію йодид у вигляді препарату «Йодомарин 100» у добовій фізіологічній дозі для цієї вікової групи (50 мкг 1 раз на добу) протягом 6 місяців.

Таблиця 5.1

Базові показники в групах спостереження

| Параметр | I група основна (n = 57) | II група порівняння (n = 61) |
|--|--------------------------------|------------------------------------|
| Вік (місяці) | 2,99 (SD = 0,37) | 2,98 (SD = 0,38) |
| Стать (ж/ч) | 24/33 | 32/29 |
| КПР | 81,71 (SD = 4,6) | 82,06 (SD = 4,1) |
| ТТГ мОд/л в сироватці крові при первинному обстеженні | Me 3,21 [2,31; 4,19] | Me 3,24 [2,76; 3,98] |
| T ₄ , нмоль/л | 146,2 [141,4; 167,2] | 148,3 [143,1; 168,7] |
| T ₃ , , нмоль/л | 3,8 [3,3; 4,5] | 3,9 [3,3; 4,6] |

Примітка: статистична різниця між базовими показниками груп відсутня.

Контрольні дослідження здійснювали у дітей віком 6, 9 та 12 місяців. Частина дітей (n=32) була обстежена в катамнезі віком 24 та 36 місяців.

Динамічне спостереження за дітьми в ході дослідження дало можливість оцінити зміни функціонального стану ГТС, відслідкувати темпи фізичного та нервово-психічного розвитку та порівняти їх у дітей основної та контрольної груп.

5.1. Зміни функціональної активності гіпофізарно-тиреоїдної системи під впливом дотації калію йодиду

Вивчення функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної вісі у динаміці дозволило встановити, що під впливом дотації калію йодиду в I групі спостереження поступово відмічалася нормалізація тиреоїдного статусу. У той же час показники функціонального стану ГТС у пацієнтів II групи залишались

без позитивних змін. Так медіана ТТГ у дітей І групи у віці 6 місяців складала 2,23 мОд/л [QR: 1,87; 2,54] проти 3,21 мОд/л [QR: 2,31; 4,19; $p_u=0,000$] до початку лікування. У дітей ІІ групи спостереження віком шість місяців рівень ТТГ достовірно не змінився та був вищим, ніж у І групі - 2,89 мОд/л [QR: 2,16; 3,78] ($p_u=0,021$).

Причому серед дітей ІІ групи спостереження вищий рівень ТТГ мали пацієнти з затримкою фізичного розвитку 3,13 мОд/л [QR: 2,82; 3,42] проти 2,64 мОд/л [QR: 2,16; 2,99] у дітей, що мали показники росту та маси тіла, які відповідали віковим ($p_u=0,001$).

Медіана T_4 в групі дітей, які отримували дотацію калію йодиду, була вищою ніж в групі без дотації йоду, та складала 151,5 нмоль/л [QR: 142,5; 165,0] проти 148,5 нмоль/л [QR: 137,0; 166,5] ($p_u=0,391$). Рівень T_3 у сироватці крові дітей І та ІІ груп статистично не відрізнявся: медіана складала відповідно 3,5 нмоль/л [QR: 3,2; 4,2] та 3,7 нмоль/л [QR: 3,2; 4,3] ($p_u=0,149$). Гендерної різниці між показниками функціонування ГТС віком 6 місяців не було.

У 9 місяців показники функціонального стану ГТС дітей І та ІІ груп також мали достовірні відмінності. Так медіана ТТГ у дітей І групи спостереження у порівнянні з базовими показниками 3,21 мОд/л [QR: 2,31; 4,19] та з показниками у 6 місяців 2,23 мОд/л [QR: 1,87; 2,54] продовжувала поступово знижуватися та складала 1,98 мОд/л [QR: 1,78; 2,16] проти 2,98 мОд/л [QR: 2,24; 3,78] у дітей ІІ групи спостереження ($p_u=0,000$). У дітей ІІ групи спостереження медіана рівня ТТГ віком 9 місяців 2,98 мОд/л [QR: 2,24; 3,78] не мала статистично достовірної різниці з базовими показниками 3,24 мОд/л [QR: 2,76; 3,98] ($p_u=0,819$) та з показниками ТТГ у віці 6 місяців 2,89 мОд/л [QR: 2,16; 3,78] ($p_u=0,748$).

Рівень T_4 у сироватці крові дітей І та ІІ груп при контрольному обстеженні в 9 місяців статистично не відрізнявся: медіана складала 156,0 нмоль/л [QR: 148,0; 167,0] і 152,0 нмоль/л [QR: 146,0; 168,0] ($p_u=0,674$). Медіана T_3 в групі дітей, які отримували дотацію калію йодиду та в групі без дотації йоду, також суттєво не відрізнялася та дорівнювала 3,5 нмоль/л [QR: 2,8; 4,1] та 3,6 нмоль/л [QR: 3,2; 4,2] відповідно ($p_u=0,316$).

В 12 місяців рівень ТТГ в І групі спостереження був оптимальним. Медіана тиреотропіну у цих дітей дорівнювала 1,96 мОд/л [QR: 1,77; 2,01], у той час, як в групі дітей без дотації калію йодиду, медіана ТТГ була статистично більшою та дорівнювала 2,99 мОд/л [QR: 2,43; 3,98] ($p_u=0,000$). Таким чином в І групі спостереження рівень ТТГ в сироватці крові знизився з 3,21 мОд/л [QR: 2,31; 4,19] до лікування, до 1,96 мОд/л [QR: 1,77; 2,01] після дотації калію йодиду ($p_u=0,000$). В ІІ групі спостереження з віком рівень ТТГ також знижався з 3,24 мОд/л [QR: 2,76; 3,98] на початку дослідження до 2,99 мОд/л [QR: 2,43; 3,98] але ці зміни не мали статистичної значимості ($p_u=0,846$).

Медіани T_4 та T_3 в І та ІІ групах у 12 місяців, як і в попередні строки контрольних досліджень, статистично не відрізнялися, однак в І групі рівень T_4 залишався вище ніж в ІІ групі. Так медіана T_4 в І групі склала 162,0 нмоль/л [QR: 146,0; 182,0] проти 156,0 нмоль/л [QR: 144,0; 172,0] ($p_u=0,257$). Рівень T_3 у сироватці крові дітей І та ІІ груп був відповідно 3,4 нмоль/л [QR: 2,9; 4,1] проти 3,6 нмоль/л [QR: 3,2; 4,2] ($p_u=0,798$).

Таким чином, дотація калію йодиду у профілактичній дозі дозволяє покращити функціональний стан ГТС, що відбивається у зменшенні рівню ТТГ та підвищенню рівню T_4 при нормальних показниках T_3 (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Вікова динаміка функціонального стану ГТС в залежності від дотації калію йодиду

| Гормони | Статистичні показники | Вік дітей, місяці | | | | | | | | | |
|-----------------------------|-----------------------|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|--|--|
| | | 3 | | 6 | | 9 | | 12 | | | |
| | | I група (n=57) | II група (n=61) | I група (n=57) | II група (n=61) | I група (n=57) | II група (n=61) | I група (n=52) | II група (n=55) | | |
| ТТГ, мОд/л | Me | 3,21 | 3,24 | 2,23 | 2,89 | 1,98 | 2,98 | 1,96 | 2,99 | | |
| | 25%;75% | 2,31; 4,19 | 2,76; 3,98 | 1,87; 2,54 | 2,16; 3,78 | 1,78; 2,16 | 2,24; 3,78 | 1,77; 2,01 | 2,43; 3,98 | | |
| | p _u | 0,328 | | 0,021 | | 0,001 | | 0,001 | | | |
| Т ₃ , нмоль/л | Me | 3,8 | 3,9 | 3,5 | 3,7 | 3,5 | 3,6 | 3,4 | 3,6 | | |
| | 25%;75% | 3,3; 4,5 | 3,3;4,6 | 3,2; 4,2 | 3,2; 4,3 | 2,8; 4,1 | 3,2; 4,2 | 2,9; 4,1 | 3,2; 4,2 | | |
| | p _u | 0,731 | | 0,149 | | 0,316 | | 0,798 | | | |
| Т ₄ , нмоль/л | Me | 146,2 | 148,3 | 151,5 | 148,5 | 156,0 | 152,0 | 162,0 | 156,0 | | |
| | 25%; | 141,4; | 143,1; | 142,5; | 137,0; | 148,0; | 146,0; | 146,0; | 144,0; | | |
| | 75% | 167,2 | 168,7 | 165,0 | 166,5 | 167,0 | 168,0 | 182,0 | 172,0 | | |
| | p _u | 0,639 | | 0,391 | | 0,674 | | 0,257 | | | |

Примітка:

p_u – статистична значимість між показником дітей I та II груп спостереження.

Поліноміальний аналіз довів прогностично високу статистичну значимість нормалізації показників функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи в групі спостереження дітей, що отримували дотацію калію йодиду. Так, у віці 6 місяців в обох групах спостереження відмічалось зниження продукції тиреотропного гормону, але в другій групі ці зміни відбувалися повільніше, та у віці 9 та 12 місяців рівень ТТГ у дітей без дотації йоду знов підвищився, та прогностично мав тенденцію до подальшого зростання ($R^2=0,717$). В групі дітей, які отримували дотацію калію йодиду навпаки відбувалося повільне зниження тиреотропіну у сироватці крові ($R^2=1$) (рис. 5.1).

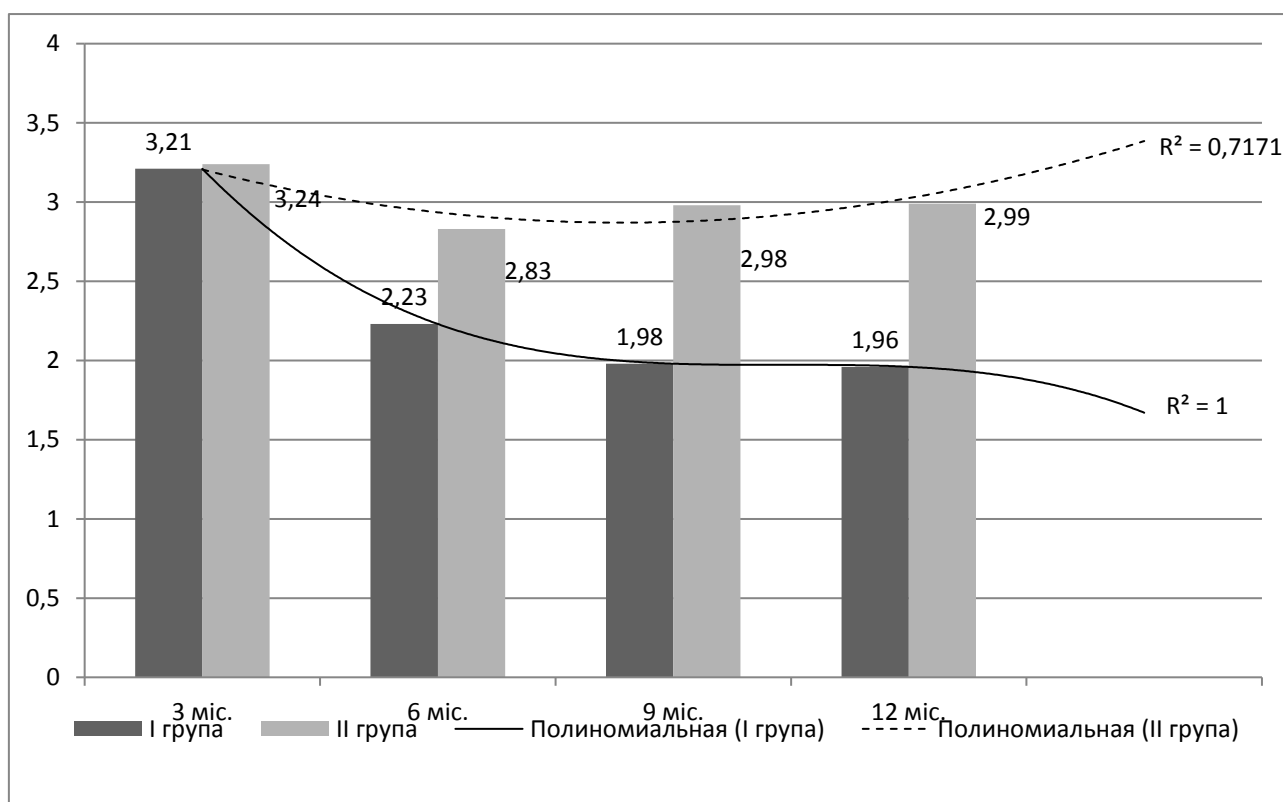


Рис. 5.1. Вікова динаміка вмісту ТТГ в сироватці крові дітей у залежності від проведення дотації калію йодиду.

Рівень тироксину в обох групах поступово зростав, але в II групі ці зміни відбувалися повільніше ($R^2=0,99$), ніж в I групі спостереження ($R^2=1$) (рис. 5.2).

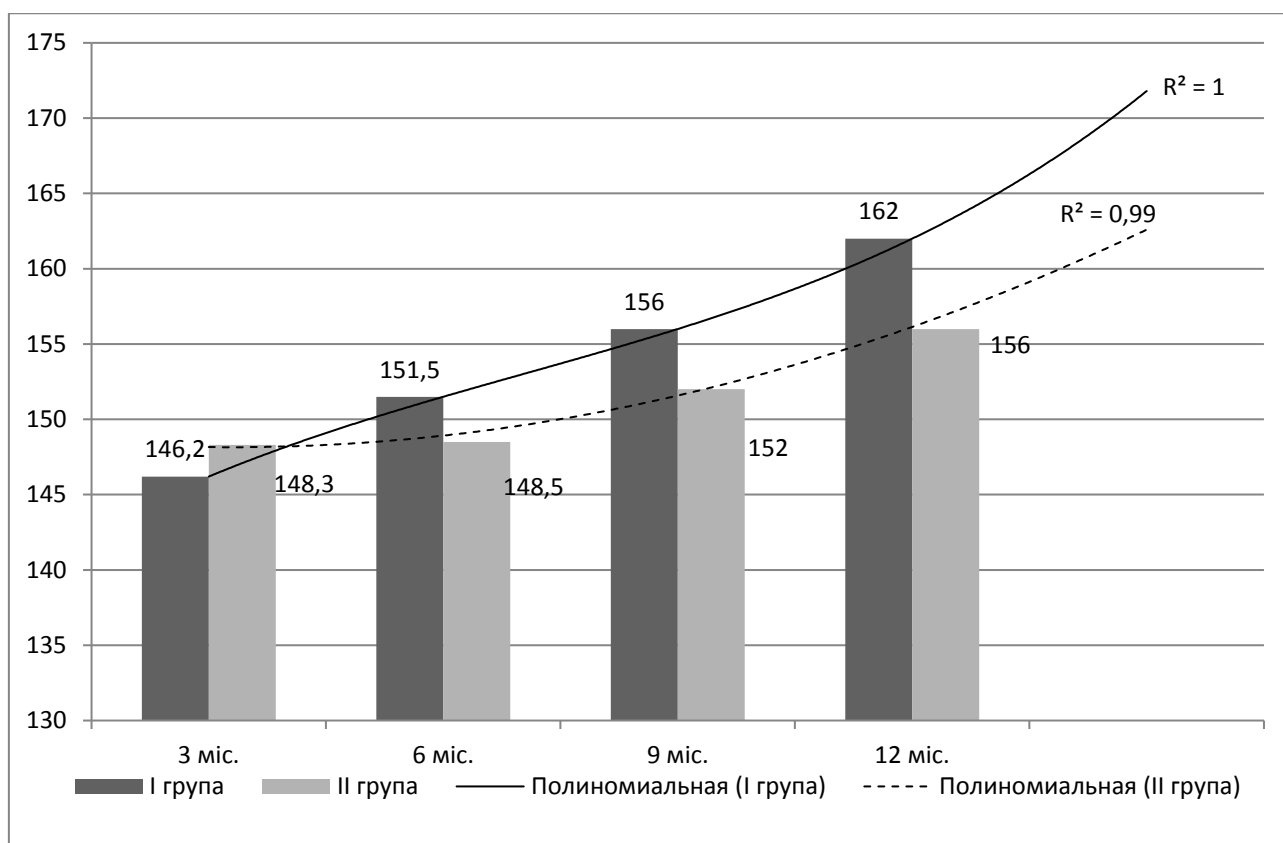


Рис. 5.2. Вікова динаміка вмісту тироксину в сироватці крові дітей в залежності від дотації калію йодиду

Таким чином, проведене дослідження продемонструвало значне покращення функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи у дітей, які регулярно отримували препарати калію йодиду у віковій профілактичній дозі.

5.2. Вплив застосування йодної профілактики на фізичний розвиток дитини

Оцінка фізичного розвитку обстежених дітей протягом періоду спостереження за стандартами ВООЗ продемонструвала, що у віці 6 місяців переважна більшість дітей як першої, так і другої груп мала довжину тіла у діапазоні від одного до двох стандартних відхилень від медіани для відповідного віку та статі. Достовірної різниці між показниками дітей I та II груп віком 6 місяців не спостерігалось, гендерної різниці також не було (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Розподіл значень показників довжини тіла дітей у віці 6 місяців

| Довжина тіла | | 1 група (n=57) | | | 2 група (n=61) | | | $p_{\chi^2}^{1-2}$ |
|---------------------------|---|--------------------|--------------------|------------------|--------------------|--------------------|------------------|--------------------|
| | | Дівчатка (n=24) | Хлопчики (n=33) | Усі діти (57) | Дівчатка (n=32) | Хлопчики (n=29) | Усі діти (61) | |
| $L < -3\sigma$ | n | 1 | 1 | 2 | 3 | 2 | 5 | |
| | % | 4,2±2,0 | 3,0±2,9 | 3,5±2,4 | 6,9±4,7 | 6,9±4,7 | 8,2±3,5 | 0,492 |
| $-3\sigma < L < -2\sigma$ | n | 2 | 1 | 3 | 4 | 4 | 8 | |
| | % | 8,3±5,5 | 3,0±2,9 | 5,3±2,9 | 12,5±5,7 | 13,8±6,4 | 13,1±4,3 | 0,251 |
| $-2\sigma < L < -1\sigma$ | n | 4 | 5 | 9 | 6 | 7 | 13 | |
| | % | 16,6±7,5 | 15,2±6,2 | 15,8±4,8 | 18,6±6,8 | 24,1±7,8 | 21,3±5,2 | 0,594 |
| $-1\sigma < L < 1\sigma$ | n | 15 | 22 | 37 | 16 | 14 | 30 | |
| | % | 62,5±9,8 | 66,6±8,2 | 64,9±6,3 | 50,0±8,8 | 48,3±9,2 | 49,2±6,4 | 0,124 |
| $1\sigma < L < 2\sigma$ | n | 2 | 4 | 6 | 3 | 2 | 5 | |
| | % | 8,3±5,5 | 12,1±5,6 | 10,5±3,9 | 6,9±4,7 | 6,9±4,7 | 8,2±3,5 | 0,827 |

Примітки:

1. L – довжина
2. σ – стандартне відхилення (SD)

Однак із віком показники темпу зростання у дітей, які отримували дотацію калію йодиду, збільшувалися, а відповідні показники достовірно перевищували показники вихованців, які дотацію йоду не отримували. Так діти I групи віком 9 місяців достовірно частіше мали нормальні показники довжини тіла – у (85,9±4,6) % (49/57) випадків, ніж діти II групи – у (59,0±6,2) % (36/61) випадків ($p_{\chi^2}=0,002$). У віці 12 місяців у дітей I групи показники довжини тіла також відповідали нормі частіше, ніж у дітей II групи: (92,3±3,7) % (48/52) проти (63,5±6,4) % (35/55) ($p_{\chi^2}=0,001$). Крім того, у віці 12 місяців довжину тіла у діапазоні низькорослості мали лише (3,8±2,6) % (2/52) дітей I групи у порівнянні з (18,2±5,2) % (10/55) дітей II групи ($p_{\chi^2}=0,041$). У віці 2-х років діти I групи спостереження достовірно частіше мали нормальні, за критеріями ВООЗ, показники росту (85,7±9,3) % (12/14) проти (38,8±11,4) % (7/18) ($p_{\chi^2}=0,021$) (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Вікова динаміка довжини тіла дітей раннього віку в залежності від проведення йодної профілактики

| Довжина тіла | | 6 місяців | | 9 місяців | | 12 місяців | | 24 місяці | | 36 місяців | |
|--------------|----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | 1 група (n=57) | 2 група (n=61) | 1 група (n=57) | 2 група (n=61) | 1 група (n=52) | 2 група (n=55) | 1 група (n=14) | 2 група (n=18) | 1 група (n=14) | 2 група (n=18) |
| L<-3σ | n | 2 | 5 | 1 | 5 | - | 4 | - | 2 | - | - |
| | % | 3,5±2,4 | 8,2±3,5 | 1,75±1,7 | 8,2±3,4 | - | 7,3±3,5 | | 11,1±7,4 | | |
| | p _{χ²} | 0,492 | | 0,241 | | 0,141 | | 0,581 | | - | |
| -3σ<L<-2σ | n | 3 | 8 | 1 | 7 | - | 5 | - | 2 | - | 1 |
| | % | 5,3±2,9 | 13,1±4,3 | 1,75±1,7 | 11,5±4,1 | - | 9,1±3,8 | | 11,1±7,4 | | 5,5±5,3 |
| | p _{χ²} | 0,251 | | 0,083 | | 0,077 | | 0,581 | | 0,898 | |
| -2σ<L<-1σ | n | 9 | 13 | 3 | 11 | 2 | 10 | 1 | 6 | 1 | 5 |
| | % | 15,8±4,8 | 21,3±5,2 | 5,3±2,9 | 18,0±4,9 | 3,8±2,6 | 18,2±5,2 | 7,1±6,8 | 33,3±11,1 | 7,1±6,8 | 27,7±10,5 |
| | p _{χ²} | 0,594 | | 0,063 | | 0,041 | | 0,178 | | 0,304 | |
| -1σ<L<1σ | n | 37 | 30 | 49 | 36 | 48 | 35 | 12 | 7 | 12 | 11 |
| | % | 64,9±6,3 | 49,2±6,4 | 85,9±4,6 | 59,0±6,2 | 92,3±3,7 | 63,5±6,4 | 85,7±9,3 | 38,8±11,4 | 85,7±9,3 | 61,1±11,4 |
| | p _{χ²} | 0,124 | | 0,002 | | 0,001 | | 0,021 | | 0,255 | |
| 1σ<L<2σ | n | 6 | 5 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | % | 10,5±3,9 | 8,2±3,5 | 5,3±2,9 | 3,3±2,2 | 3,8±2,6 | 1,8±1,7 | 7,1±6,8 | 5,5±5,3 | 7,1±6,8 | 5,5±5,3 |
| | p _{χ²} | 0,827 | | 0,938 | | 0,961 | | 0,581 | | 0,581 | |

- Примітки:
1. L – довжина;
 2. σ – стандартне відхилення (SD);
 3. p_{χ²} – достовірність різниці між показниками груп порівняння.

Проведений поліноміальний аналіз темпів зростання у віці 3, 6, 9, 12, 24 та 36 місяців показав, що довжина тіла дітей мала певні відмінності, які проявлялися випередженням показників у дітей I групи проти II групи ($R^2=0,991$) (рис. 5.3).

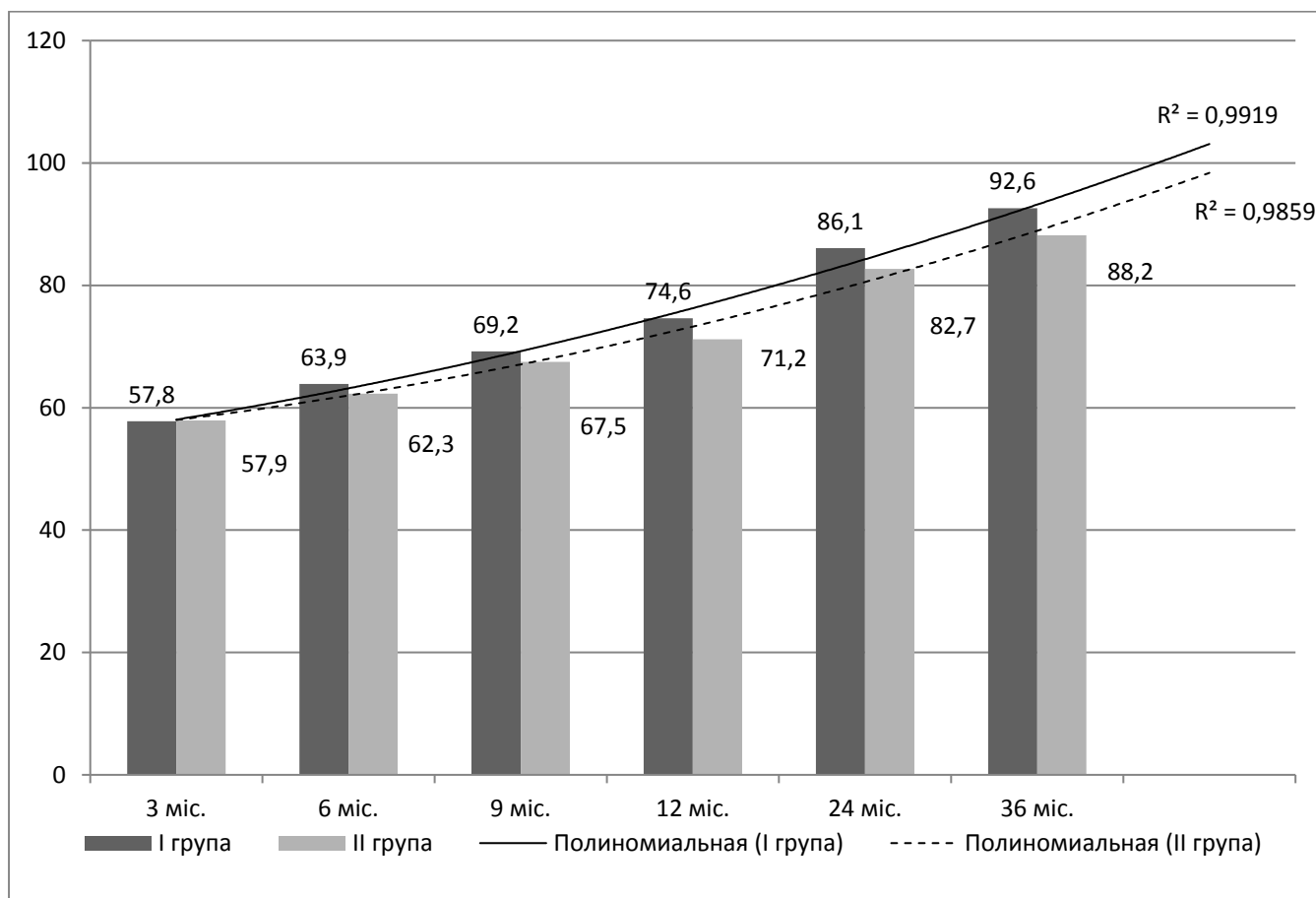


Рис. 5.3. Динаміка довжини тіла дітей протягом періоду спостереження

Поліноміальний аналіз довів прогностично високу статистичну значимість збільшення темпів зростання в подальшому віці у дітей, які отримували дотацію калію йодиду у порівнянні з дітьми без дотації цього препарату ($R^2=0,991$).

Аналіз динаміки маси тіла дітей I та II груп також дозволив виявити певні відмінності (табл. 5.5). У віці 6 місяців достовірної різниці між показниками I та II груп не спостерігалось. Однак у 9 місяців маса дітей, що отримували дотацію калію йодиду, достовірно перевищувала масу дітей, що не отримували дотацію йоду, та була у діапазоні $-1\sigma < m < 1\sigma$ у $(78,9 \pm 5,4) \%$ (45/57) дітей I групи, що статистично частіше, ніж у дітей групи контролю – $(54,1 \pm 6,3) \%$ (33/61)

($p_{\chi^2}=0,008$). У віці 12 місяців виражений дефіцит маси тіла (діапазон $-3\sigma < m < -2\sigma$) спостерігався серед дітей II групи достовірно частіше, ніж серед дітей I групи: у $(18,2 \pm 5,2) \%$ (10/55) та $(3,8 \pm 2,6) \%$ (2/52) випадків відповідно ($p_{\chi^2}=0,041$). Зниження маси тіла в діапазоні $-2\sigma < m < -1\sigma$ також частіше були у дітей без дотації йоду ніж серед дітей, які отримували дотацію: $(14,5 \pm 4,6) \%$ (8/55) випадків проти $(1,9 \pm 1,8) \%$ (1/52) відповідно ($p_{\chi^2}=0,045$). При спостереженні в катамнезі показники маси тіла дітей I групи також достовірно частіше були у межах норми ($-1\sigma < m < 1\sigma$), ніж показники у II групі: $(71,4 \pm 12,1) \%$ (10/14) проти $(22,2 \pm 9,7) \%$ (4/18) ($p_{\chi^2}=0,015$) в 24 місяці та $(92,8 \pm 6,9) \%$ (13/14) проти $(38,8 \pm 11,4) \%$ (7/18) ($p_{\chi^2}=0,006$) в 36 місяців.

Аналіз вікової динаміки приросту обводу голови дозволив виявити, що більша частина дітей, як I так і II груп віком 6, 9, 12, 24 та 36 місяців мали показники у діапазоні $-1\sigma < ОГ < 1\sigma$, що є нормою за критеріями ВООЗ. Статистичної відмінності між групами серед дітей з показниками у діапазоні $-3\sigma < ОГ < -2\sigma$, $-2\sigma < ОГ < -1\sigma$, $1\sigma < ОГ < 2\sigma$ не спостерігалось.

Таким чином, діти I групи, які отримували дотацію калію йодиду у профілактичній дозі 50 мкг, достовірно частіше мали нормальний фізичний розвиток, за критеріями ВОЗ, ніж діти того ж віку II групи без дотації йоду.

Таблиця 5.5

Вікова динаміка маси тіла дітей раннього віку

| Маса тіла | | 6 місяців | | 9 місяців | | 12 місяців | | 24 місяці | | 36 місяців | |
|-----------|----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | 1 група (n=57) | 2 група (n=61) | 1 група (n=57) | 2 група (n=61) | 1 група (n=52) | 2 група (n=55) | 1 група (n=14) | 2 група (n=18) | 1 група (n=14) | 2 група (n=18) |
| m<-3σ | n | 3 | 9 | 2 | 8 | 1 | 6 | - | 4 | - | 2 |
| | % | 5,3±2,9 | 14,7±4,5 | 3,5±2,4 | 13,1±4,3 | 1,9±1,8 | 10,9±4,2 | - | 22,2±9,7 | - | 11,1±7,4 |
| | p _{χ²} | 0,161 | | 0,123 | | 0,137 | | 0,178 | | 0,581 | |
| -3σ<m<-2σ | n | 6 | 11 | 3 | 10 | 2 | 10 | 1 | 5 | - | 3 |
| | % | 10,5±3,9 | 18,0±4,9 | 5,3±2,9 | 16,4±4,7 | 3,8±2,6 | 18,2±5,2 | 7,1±6,8 | 27,7±10,5 | | 16,6±8,7 |
| | p _{χ²} | 0,369 | | 0,102 | | 0,041 | | 0,304 | | 0,321 | |
| -2σ<m<-1σ | n | 7 | 9 | 3 | 9 | 1 | 8 | 2 | 5 | 1 | 6 |
| | % | 12,3±4,3 | 14,7±4,5 | 5,3±2,9 | 14,7±4,5 | 1,9±1,8 | 14,5±4,6 | 14,3±9,3 | 27,7±10,4 | 7,1±6,8 | 33,3±11,1 |
| | p _{χ²} | 0,902 | | 0,162 | | 0,045 | | 0,628 | | 0,178 | |
| -1σ<m<1σ | n | 39 | 31 | 45 | 33 | 47 | 30 | 10 | 4 | 13 | 7 |
| | % | 68,4±6,1 | 50,8±6,4 | 78,9±5,4 | 54,1±6,3 | 90,4±4,1 | 54,5±6,6 | 71,4±12,1 | 22,2±9,7 | 92,8±6,9 | 38,8±11,4 |
| | p _{χ²} | 0,079 | | 0,008 | | 0,000 | | 0,015 | | 0,006 | |
| 1σ<m<2σ | n | 2 | 1 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | - | - | - |
| | % | 3,5±2,4 | 1,6±1,6 | 7,0±3,3 | 1,8±1,7 | 1,9±1,8 | 1,8±1,7 | 7,1±6,8 | - | - | - |
| | p _{χ²} | 0,953 | | 0,321 | | 0,500 | | 0,898 | | - | |

Примітки: 1. m – маса; 2. σ – стандартне відхилення (SD); 3. p – достовірність різниці між показниками груп порівняння.

5.3. Динаміка нервово-психічного розвитку дітей раннього віку під впливом дотації калію йодиду

Оцінка психомоторного розвитку (наказ № 149 МОЗ України від 20.03.2008) дозволила виявити, що у віці 6 місяців показники розвитку відповідали віку серед дітей I групи спостереження у $(12,3 \pm 4,3) \%$ (7/57) проти $(3,3 \pm 2,2) \%$ (2/61), але різниця не була статистично значимою ($p_{\chi^2}=0,135$). Відставання появи навиків на один місяць спостерігалось в I групі у $(64,9 \pm 6,3) \%$ (37/57) дітей проти $(16,4 \pm 4,7) \%$ (10/61) вихованців II групи ($p_{\chi^2}=0,000$). Затримка психомоторного розвитку на 2 місяці з високим ступенем достовірності домінувала в II групі дітей – $(80,3 \pm 5,1) \%$ (49/61) проти $(22,8 \pm 5,5) \%$ (13/57) у дітей I групи ($p_{\chi^2}=0,000$).

У 9 місяців психомоторний розвиток відповідав віку серед вихованців I групи спостереження у $(26,3 \pm 5,7) \%$ (15/57) випадків проти $(11,5 \pm 4,1) \%$ (7/61) випадків у II групі ($p_{\chi^2}=0,067$). Відставання появи навиків на один місяць мало місце у $(68,4 \pm 6,1) \%$ (39/57) дітей I групи спостереження проти $(26,2 \pm 5,6) \%$ (16/61) у II групі ($p_{\chi^2}=0,000$). Затримка психомоторного розвитку на 2 місяці серед дітей II групи спостереження зустрічалась достовірно частіше – $(62,3 \pm 6,2) \%$ (38/61), ніж серед дітей I групи – $(5,3 \pm 2,9) \%$ (3/57) ($p_{\chi^2}=0,000$).

У віці 12 місяців психомоторний розвиток, що відповідав віку, мали $(50,0 \pm 6,6) \%$ (26/52) дітей, що отримували дотацію калію йодиду. У II групі дітей нормальний розвиток мала значно менша частина дітей – $(18,2 \pm 5,2) \%$ (10/55) ($p_{\chi^2}=0,001$). Відставання появи навиків на один місяць спостерігалось у цьому віці практично з однаковою частотою в обох групах: $(46,1 \pm 6,9) \%$ (24/52) в I групі проти $(38,2 \pm 6,5) \%$ (21/55) у II-й ($p_{\chi^2}=0,523$). Діти II групи спостереження достовірно частіше мали затримку психомоторного розвитку на 2 місяці – $(43,6 \pm 6,6) \%$ (24/55), ніж діти I групи – $(3,8 \pm 2,6) \%$ (2/52) ($p_{\chi^2}=0,000$) (рис. 5.4).

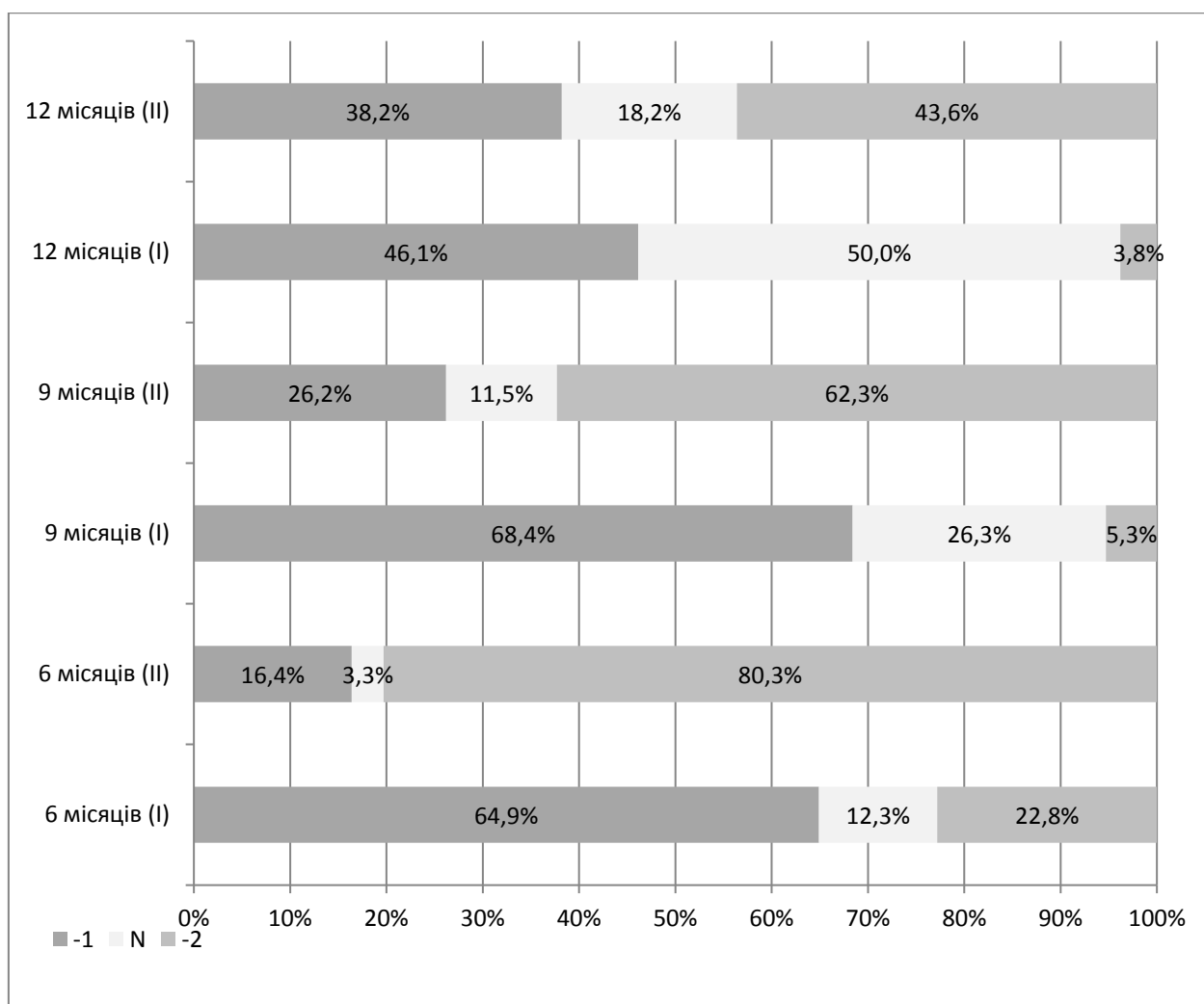


Рис. 5.4. Динаміка психомоторного розвитку обстежених дітей.

Примітки:

1. -1 – відставання на 1 епікризний період.
2. N – нормальний розвиток.
3. -2 – відставання на 2 епікризних періоди.

У 2 роки ($85,7 \pm 9,3$)% (12/14) дітей I групи спостереження мали відповідний до віку психомоторний розвиток. У дітей II групи розвиток відповідав віку у ($27,7 \pm 10,5$) % (5/18) ($p_{\chi^2}=0,004$). Затримка розвитку на один епікризний період (3 місяці) мала місце у ($14,3 \pm 9,3$) % (2/14) дітей I групи проти ($50,0 \pm 11,7$) % (9/18) пацієнтів II групи ($p_{\chi^2}=0,083$). Серед дітей, що отримували дотацію калію йодиду, затримка психомоторного розвитку на два епікризних періоди не спостерігалася. Діти II групи спостереження мали затримку психомоторного розвитку на два епікризних періоди у ($22,2 \pm 9,7$) % (4/18) випадків ($p_{\chi^2}=0,178$).

У віці трьох років психомоторний розвиток відповідав віку у $(92,8 \pm 6,8) \%$ (13/14) дітей I групи спостереження. У II групі нормальний розвиток мали $(27,7 \pm 10,5) \%$ (5/18) вихованців будинку дитини ($p_{\chi^2}=0,001$). Затримка на один епікризний період (6 місяців) мала місце у (1/14) дітей I групи проти $(72,2 \pm 10,5) \%$ (13/18) у групі порівняння ($p_{\chi^2}=0,001$).

Достовірної різниці між хлопчиками та дівчатами не спостерігалось.

Затримка розвитку дітей віком 6 місяців мала прояви у вигляді порушення крупної моторики у $(31,6 \pm 6,1) \%$ (18/57) пацієнтів I групи проти $(47,5 \pm 6,3) \%$ (29/61) пацієнтів II групи ($p_{\chi^2}=0,114$). Причому у дітей із затримкою фізичного порушення моторики мало місце достовірно частіше – у $(93,7 \pm 6,0) \%$ (15/16) випадків, ніж у дітей з нормальним фізичним розвитком $(7,3 \pm 4,0) \%$, (3/41), ($p_{\chi^2}=0,000$) у I групі спостереження. У II групі спостереження також частіше порушення моторики відмічалось серед дітей із затримкою фізичного розвитку: $(55,2 \pm 9,2) \%$ (16/29) проти $(40,6 \pm 8,6) \%$ (13/32) випадків відповідно, але без статистичної різниці ($p_{\chi^2}=0,379$). Порушення сенсорних реакцій було виявлено у $(21,1 \pm 5,4) \%$ (12/57) дітей I групи та у $(39,3 \pm 6,2) \%$ (24/61) дітей II групи ($p_{\chi^2}=0,050$) і не залежало від статі та фізичного розвитку дитини.

Розвиток початкових проявів мови страждав у $(28,1 \pm 5,9) \%$ (16/57) пацієнтів I групи та $(70,4 \pm 5,8) \%$ (43/61) пацієнтів II групи ($p_{\chi^2}=0,000$). У I групі, так саме як і в II, серед хлопчиків порушення мовленнєвого розвитку зустрічалися достовірно частіше, ніж серед дівчаток: $(51,5 \pm 8,6) \%$ (17/33) проти $(20,8 \pm 8,2) \%$ (5/24) випадків ($p_{\chi^2}=0,038$) та $(79,3 \pm 7,5) \%$ (23/29) проти $(43,7 \pm 8,7) \%$ (14/32) випадків відповідно ($p_{\chi^2}=0,010$). Емоції та соціальна поведінка розвивалися із затримкою у $(26,3 \pm 5,8) \%$ (15/57) вихованців I групи проти $(27,8 \pm 5,7) \%$ (17/61) дітей II групи спостереження ($p_{\chi^2}=0,796$). Достовірної різниці між хлопчиками та дівчатками не спостерігалось, різниці між дітьми з різною масою тіла також.

Серед дітей віком 9 місяців моторика була порушена у $(15,7 \pm 4,8) \%$ (9/57) випадків у I групі проти $(34,4 \pm 6,1) \%$ (21/61) випадків у II групі спостереження ($p_{\chi^2}=0,035$). Порушення сенсорних реакцій мало місце у $(15,7 \pm 4,8) \%$ (9/57) дітей

в I групі проти $(27,8 \pm 5,7) \%$ (17/61) дітей в II групі ($p_{\chi^2}=0,174$). Достовірної різниці між хлопчиками та дівчатками не спостерігалось, різниці між дітьми з затримкою фізичного розвитку також.

Мовленнєвий розвиток страждав у $(12,3 \pm 4,3) \%$ (7/57) обстежених вихованців I групи проти $(39,3 \pm 6,2) \%$ (24/61) у II групі ($p_{\chi^2}=0,002$). Серед хлопчиків частіше спостерігалася затримка розвитку мови в обох групах: $(18,2 \pm 6,7) \%$ (6/33) у хлопчиків проти $(4,2 \pm 4,0) \%$ (1/24) дівчаток I групи ($p_{\chi^2}=0,237$) та у $(65,5 \pm 8,8) \%$ (19/29) хлопчиків проти $(15,6 \pm 6,4) \%$ (5/32) дівчаток II групи ($p_{\chi^2}=0,000$).

У 12 місяців затримка психомоторного розвитку проявлялась порушенням моторних функцій у $(3,8 \pm 2,6) \%$ (2/52) дітей I групи та у $(30,9 \pm 6,2) \%$ (17/55) дітей у II групі ($p_{\chi^2}=0,001$).

Порушення сенсорних реакцій були виявлені у $(7,7 \pm 3,6) \%$ (4/52) обстежених у I групі та у $(25,5 \pm 5,8) \%$ (14/55) дітей у II групі ($p_{\chi^2}=0,028$). Гендерної різниці не спостерігалось. Емоції та соціальна поведінка розвивалися із затримкою у $(7,7 \pm 3,6) \%$ (4/52) вихованців I групи проти $(29,1 \pm 6,1) \%$ (16/55) дітей II групи ($p_{\chi^2}=0,010$). Достовірної різниці між хлопчиками та дівчатками не спостерігалось, різниці між дітьми з різною масою тіла також.

Розвиток мови страждав у $(9,6 \pm 4,0) \%$ (5/52) пацієнтів I групи та $(34,5 \pm 6,4) \%$ (19/55) пацієнтів II групи ($p_{\chi^2}=0,004$). У першій групі, так саме як і в другій, серед хлопчиків порушення мовленнєвого розвитку зустрічалися частіше, ніж серед дівчаток : у $(13,3 \pm 6,1) \%$ (4/30) проти $(4,5 \pm 4,4) \%$ (1/22) в I групі ($p_{\chi^2}=0,558$) та у $(50,0 \pm 9,8) \%$ (13/26) проти $(20,7 \pm 7,5) \%$ (6/29) у II групі відповідно ($p_{\chi^2}=0,046$).

У віці двох років емоції та соціальна поведінка розвивалися із затримкою у двох дітей I групи $(14,3 \pm 9,3) \%$ (2/14) проти $(72,2 \pm 10,5) \%$ (13/18) у II групі ($p_{\chi^2}=0,004$). Діти, що не отримували дотацію калію йодиду, мали також затримку розвитку дрібної моторики $(27,7 \pm 10,5) \%$, (5/18) та мови $(50,0 \pm 11,7) \%$, (9/18).

У три роки тільки в одній дитині з I групи спостереження емоції та соціальна поведінка розвивалися із затримкою $(7,1 \pm 6,8) \%$, (1/14). Діти II групи

спостереження мали прояви соціальної дезадаптації у $(61,1 \pm 11,4) \%$ (11/18) випадків ($p_{\chi^2}=0,006$). Крім того, серед вихованців, які не отримували препарати йоду, мала місце затримка розвитку дрібної моторики $(22,2 \pm 9,7) \%$, (4/18) та мовлення $(27,7 \pm 10,5) \%$, (5/18).

Із метою більш детального аналізу нервово-психічного розвитку вихованців будинку дитини у віком 6, 9, 12, 24 та 36 місяців було визначено КПР.

Аналіз динаміки КПР дітей І та ІІ груп дозволив виявити певні відмінності. Так у віці 6 місяців середній КПР дітей І групи спостереження склав $83,7 \pm 4,3$ балів проти $80,6 \pm 3,7$ балів, та ці зміни не були статистично достовірні ($p_u=0,234$).

У віці 9 місяців КПР дітей, що отримували дотацію йоду, статистично перевищував КПР дітей, яким не проводилась йодна профілактика. Так середній коефіцієнт психічного розвитку дітей І групи складав $85,1 \pm 4,2$ проти $81,5 \pm 2,4$ балів у дітей групи порівняння ($p_u=0,050$).

Діти у 12-місячному віці мали ще більшу різницю КПР. Під час аналізу було встановлено, що середній КПР І групи складав $89,9 \pm 5,4$ балів проти $84,9 \pm 4,5$ балів у дітей ІІ групи ($p_u=0,003$).

При спостереженні в катамнезі на другому році життя у дітей, які отримували препарати калію йодиду, КПР дорівнював $90,1 \pm 2,2$ балів проти $86,0 \pm 4,3$ балів у дітей із групи контролю ($p_u=0,001$). У віці трьох років КПР дітей І групи спостереження також статистично перевищував КПР дітей ІІ групи та складав $91,6 \pm 3,1$ проти $85,6 \pm 4,7$ балів відповідно ($p_u=0,001$).

Поліноміальний аналіз довів прогностично високу статистичну значимість збільшення КПР в подальшому віці у дітей, які отримували дотацію калію йодиду, у порівнянні з дітьми, яким не проводилась йодна профілактика ($R^2=0,941$) (рис. 5.5).

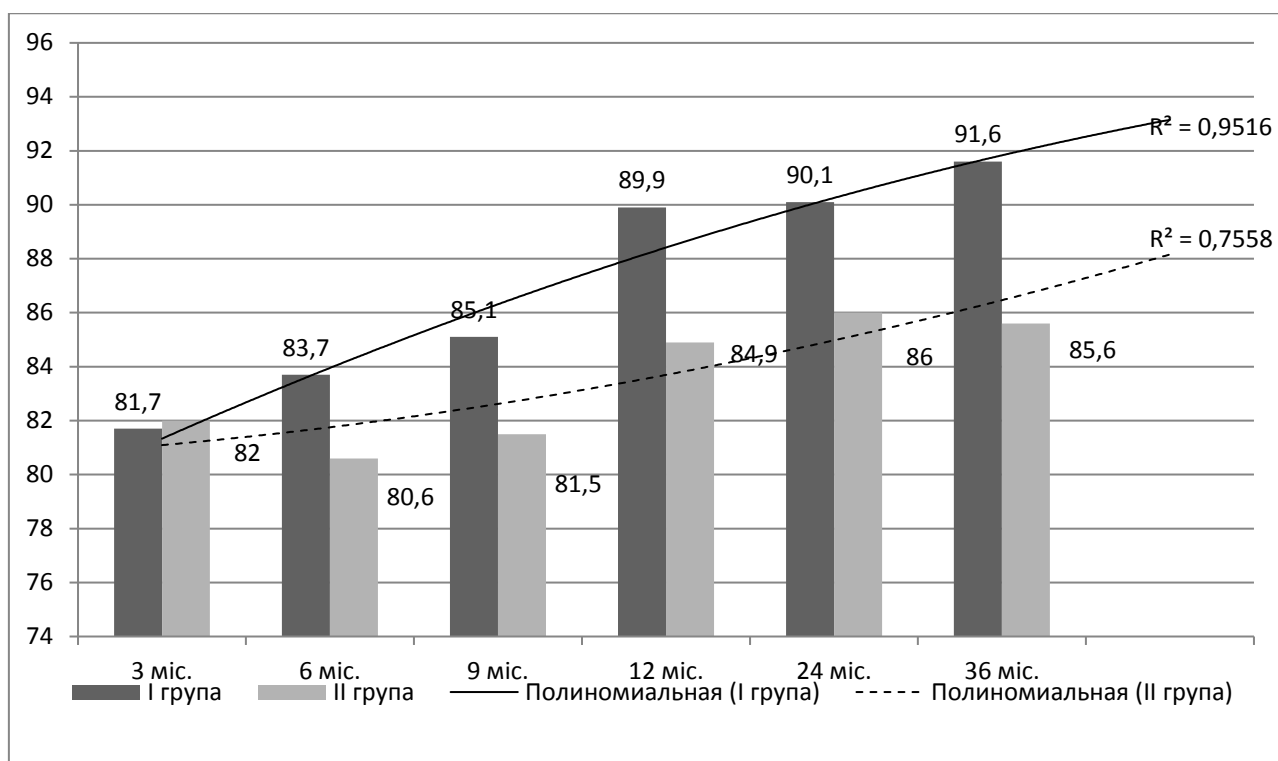


Рис. 5.5. Динаміка КПР дітей протягом періоду спостереження.

5.4. Неврологічний статус дітей раннього віку в динаміці спостереження

Під час динамічного спостереження було встановлено певну різницю динаміки клінічних проявів ураження нервової системи між дітьми I та II груп (рис. 5.6). Так у віці 6 місяців серед дітей I групи спостереження з достовірно меншою частотою спостерігалось періодичне зригування: $(3,5 \pm 2,4) \% (2/57)$ проти $(18,0 \pm 4,9) \% (11/61)$ ($p_{\chi^2} = 0,026$); м'язова гіпотонія: $(1,7 \pm 1,7) \% (1/57)$ проти $(13,1 \pm 4,3) \% (8/61)$ ($p_{\chi^2} = 0,048$); тремор підборіддя та кінцівок: $(21,1 \pm 5,3) \% (12/57)$ проти $(40,9 \pm 6,2) \% (25/61)$ ($p_{\chi^2} = 0,033$); позитивний симптом Грефе: $(5,2 \pm 2,9) \% (3/57)$ проти $(19,7 \pm 5,0) \% (12/61)$ ($p_{\chi^2} = 0,038$); зниження сухожильних рефлексів: $(5,2 \pm 2,9) \% (3/57)$ проти $(31,1 \pm 5,9) \% (19/61)$ ($p_{\chi^2} = 0,001$); знижений об'єм активних та пасивних рухів: $(3,5 \pm 2,4) \% (2/57)$ проти $(24,5 \pm 5,5) \% (15/61)$ ($p_{\chi^2} = 0,003$). Порушення сну серед дітей II групи мало місце, частіше ніж серед дітей I групи спостереження $(8,7 \pm 3,7) \% (5/57)$ проти $(18,0 \pm 4,9) \% (11/61)$ відповідно, але ці зміни були статистично недостовірні ($p_{\chi^2} = 0,230$). Підвищення

сухожильних рефлексів мало місце у $(17,5 \pm 5,0) \%$ (10/57) дітей I групи, проти – $(19,7 \pm 5,1) \%$ (12/61) II групи, та ці зміни також були не достовірні ($p_{\chi^2}=0,952$).



Рис. 5.6. Динаміка характеру уражень нервової системи у дітей віком 6 місяців.

У віці 9 місяців серед дітей обох груп спостерігалось покращення неврологічного статусу, однак серед дітей I групи ці зміни були більш виражені. Так м'язова гіпотонія серед дітей, які отримували дотацію калію йодиду, не спостерігалась, у той час, як у групі дітей, що не отримували йодної профілактики, цей симптом мали $(8,2 \pm 3,5) \%$ (5/61) дітей ($p_{\chi^2}=0,080$). Знижені сухожильні рефлекси також мали місце тільки у дітей II групи спостереження у $(19,7 \pm 5,1) \%$ (12/61) випадків ($p_{\chi^2}=0,001$).

У результаті дослідження було з'ясовано, що в структурі неврологічних порушень відновного періоду віком 6 місяців, як і при первинному огляді, домінував синдром затримки стато-кінетичного, психічного та передмовленнєвого розвитку (табл. 5.6). Так у I групі спостереження він мав місце у $(26,3 \pm 5,8) \%$ (15/57) дітей, у II – у $(34,4 \pm 6,0) \%$ (21/61) обстежених

($p_{\chi^2}=0,450$). У 9 місяців ознаки цього синдрому достовірно частіше виявлялися у дітей, які не отримували дотацію калію йодиду: у $(32,7 \pm 6,0) \%$ (20/61) випадків проти $(14,0 \pm 4,5) \%$ (8/57) випадків у групі, діти якої отримували йодну профілактику ($p_{\chi^2}=0,030$). У подальшому ця тенденція зберігалася: діти II групи віком 12, 24 та 36 місяців мали клінічні прояви синдрому затримки статокінетичного, психічного та передмовленнєвого розвитку достовірно частіше, ніж діти основної групи. Клінічні прояви синдрому рухових порушень та синдрому підвищеної нервово-рефлекторної збудливості в 6, 9, 12, 24 та 36 місяців серед дітей II групи спостереження також зустрічалися частіше, ніж серед дітей I групи, але ці тенденції не досягали статистичної значимості відмінностей.

Таким чином, у групі дітей, які, крім раціонального вигодовування та базових методів корекції, отримували дотацію калію йодиду, відмічалось поступове покращення нервово-психічного розвитку та неврологічного статусу за рахунок зниження частоти та виразності клінічної симптоматики та зменшення кількості проявів синдромів ураження нервової системи. Найбільш достовірними ці зміни були у дітей із синдромом затримки статокінетичного, психічного та передмовленнєвого розвитку ($p_{\chi^2}=0,027$).

Таблиця 5.6

Вікова динаміка синдромів ураження нервової системи під впливом дотації калію йодиду

| | 3 місяці (похідні) | | | 6 місяців | | 9 місяців | | 12 місяців | | 24 місяці | | 36 місяців | |
|-----|----------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|
| | | I група (n=57) | II група (n=61) | I група (n=57) | II група (n=61) | I група (n=57) | II група (n=61) | I група (n=52) | II група (n=55) | I група (n=14) | II група (n=18) | I група (n=14) | II група (n=18) |
| СЗР | n | 30 | 28 | 15 | 21 | 8 | 20 | 7 | 18 | 2 | 11 | 1 | 9 |
| | % | 52,6±6,6 | 45,9±6,3 | 26,3±5,8 | 34,4±6,0 | 14,0±4,5 | 32,7±6,0 | 13,5±4,7 | 32,7±6,3 | 14,3±9,3 | 61,1±11,4 | 7,1±6,8 | 50,0±11,7 |
| | p _{χ²} | 0,585 | | 0,450 | | 0,030 | | 0,034 | | 0,021 | | 0,027 | |
| СРП | n | 14 | 16 | 11 | 14 | 9 | 13 | 6 | 13 | 2 | 3 | 2 | 3 |
| | % | 24,5±5,6 | 26,2±5,6 | 19,3±5,2 | 22,9±5,3 | 15,7±4,8 | 21,3±5,2 | 11,5±4,4 | 23,6±5,7 | 14,3±9,3 | 16,6±8,7 | 14,3±9,3 | 16,6±8,7 |
| | p _{χ²} | 0,997 | | 0,795 | | 0,594 | | 0,166 | | 0,759 | | 0,759 | |
| СПЗ | n | 10 | 12 | 10 | 13 | 10 | 10 | 7 | 10 | 3 | 2 | 1 | 2 |
| | % | 17,5±5,0 | 19,7±5,1 | 17,5±5,0 | 21,3±5,2 | 17,5±5,0 | 16,4±4,7 | 13,5±4,7 | 18,2±5,2 | 21,4±10,9 | 11,1±7,4 | 7,1±6,8 | 11,1±7,4 |
| | p _{χ²} | 0,952 | | 0,777 | | 0,937 | | 0,687 | | 0,759 | | 0,819 | |
| ВНП | n | 3 | 4 | 21 | 13 | 30 | 18 | 37 | 20 | 7 | 2 | 10 | 4 |
| | % | 5,3±2,9 | 6,5±3,1 | 36,8±6,3 | 21,3±5, | 52,6±6,6 | 29,5±5,8 | 71,1±6,2 | 36,4±6,4 | 50±13,3 | 11,1±7,4 | 71,4±12,1 | |
| | p _{χ²} | 0,926 | | 0,097 | | 0,018 | | 0,001 | | 0,042 | | 0,015 | |

Примітки:

1. СЗР синдром затримки статокінетичного, психічного та передмовленнєвого розвитку
2. СРП синдром рухових порушень
3. СПЗ синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості
4. ВНП відсутність неврологічної патології.

5.5. Зміни продукції кортизолу під впливом дотації калію йодиду

Аналіз динаміки рівня кортизолу в сироватці крові під час дослідження дозволив виявити певні зміни як в групі дітей з дотацією калію йодиду, так і в групі порівняння. Так у віці 6 місяців медіана кортизолу у дітей I групи знизилася у порівнянні з базовими показниками з 331,5 нмоль/л [QR: 235,0; 444,0] до 311,0 нмоль/л [QR: 247,0; 371,0] ($p_u=0,664$). У дітей II групи спостереження віком 6 місяців, навпаки, мало місце підвищення рівню кортизолу з 297,5 нмоль/л [QR: 231,0; 398,0] до 319,5 нмоль/л [QR: 243,0; 417,0] ($p_u=0,535$). При порівнянні показників I та II груп спостереження було з'ясовано що в I групі спостереження медіана рівню кортизолу була нижче 311,0 нмоль/л [QR: 247,0; 371,0], ніж в II групі 319,5 нмоль/л [QR: 243,0; 417,0], але ця різниця не була статистично достовірною ($p_u=0,608$) (рис. 5.7).

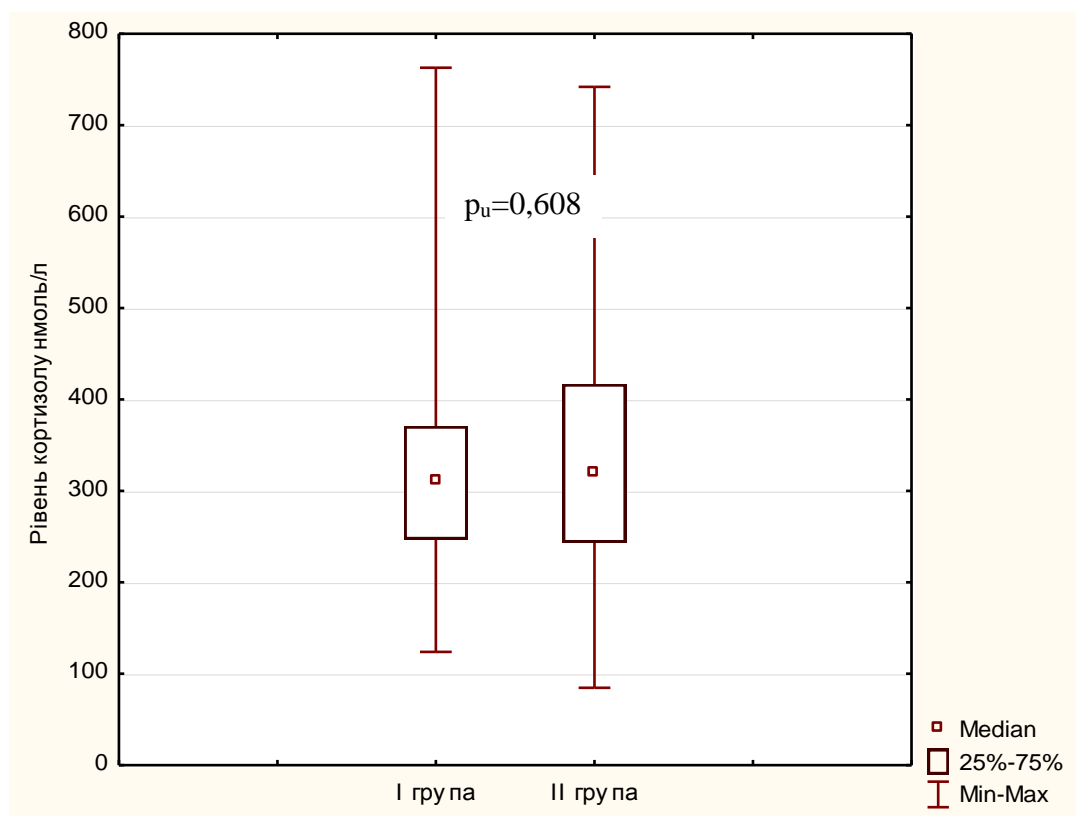


Рис. 5.7. Рівень кортизолу в групах спостереження у віці 6 місяців

Різниці показників між хлопчиками та дівчатками не було.

При контрольному обстеженні в 9 місяців у групі дітей, які отримували дотацію калію йодиду, медіана кортизолу продовжувала поступово знижуватися та була статистично нижчою 285,0 нмоль/л [QR: 231,0; 335,0], ніж до лікування 331,5 нмоль/л [QR: 235,0; 444,0; $p_u=0,000$] та у віці 6 місяців 311,0 нмоль/л [QR: 247,0; 371,0; $p_u=0,007$]. У той час в II групі спостереження рівень кортизолу продовжував поступово підвищуватись з 319,5 нмоль/л [QR: 243,0; 417,0] у віці 6 місяців до 321,0 нмоль/л [QR: 270,0; 394,0] ($p_u=0,856$).

Статистичної значимості у віці 9 місяців набула різниця показників між дітьми I та II груп спостереження. Так медіана кортизолу у дітей, які отримували дотацію калію йодиду склала 285,0 нмоль/л [QR: 231,0; 335,0] проти 321,0 нмоль/л [QR: 270,0; 394,0] у дітей без дотації ($p_u=0,040$) (рис. 5.8).

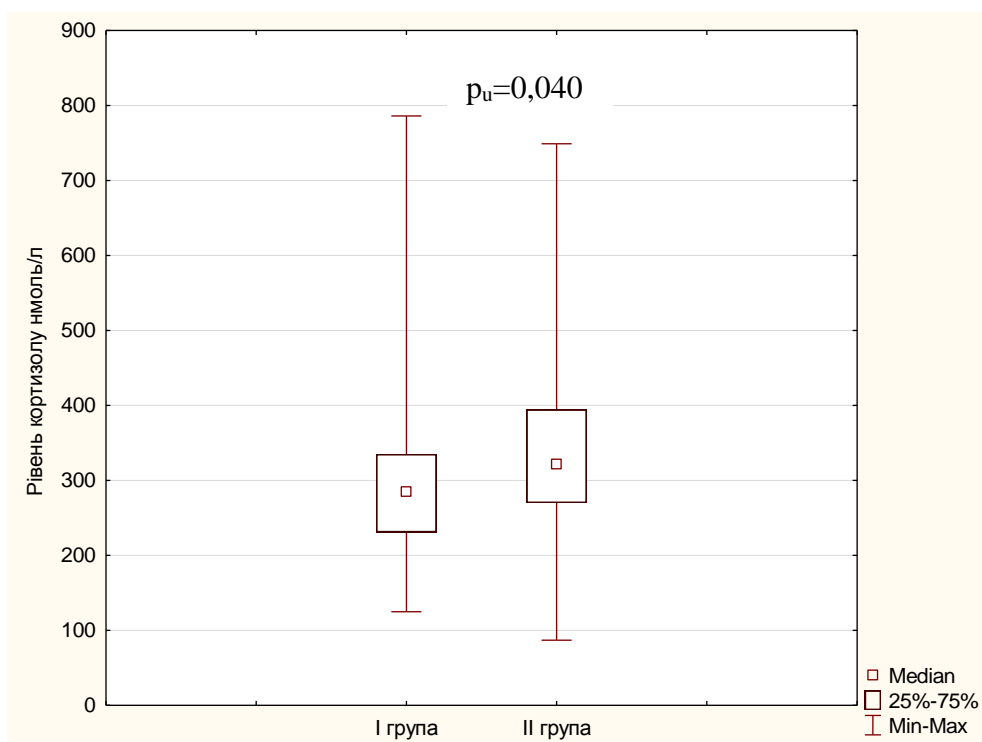


Рис. 5.8. Рівень кортизолу в групах спостереження у віці 9 місяців

У 12 місяців медіана рівня кортизолу в групі дітей, які отримували дотацію калію йодиду, також була статистично меншою, ніж у групі дітей, що не отримували йодної профілактики. У I групі спостереження медіана склала 267,0 нмоль/л [QR: 220,0; 339,0] проти 346,0 нмоль/л [QR: 284,0; 389,0] в II групі спостереження ($p_u=0,000$) (рис. 5.9). Таким чином, у той час, як у першій групі

спостереження відбувалося поступове зниження рівня кортизолу з 331,5 нмоль/л [QR: 235,0; 444,0] до 267,0 нмоль/л [QR: 220,0; 339,0; $p_u=0,000$], у дітей другої групи спостереження навпаки рівень кортизолу поступово зростав з 297,5 нмоль/л [QR: 231,0; 398,0] до 346,0 нмоль/л [QR: 284,0; 389,0; $p_u=0,000$]. Крім того, у групі дітей, що отримували дотацію калію йодиду, розподіл значень показників кортизолу після лікування наближувався до параметричного, що є додатковим показником ефективності терапії.

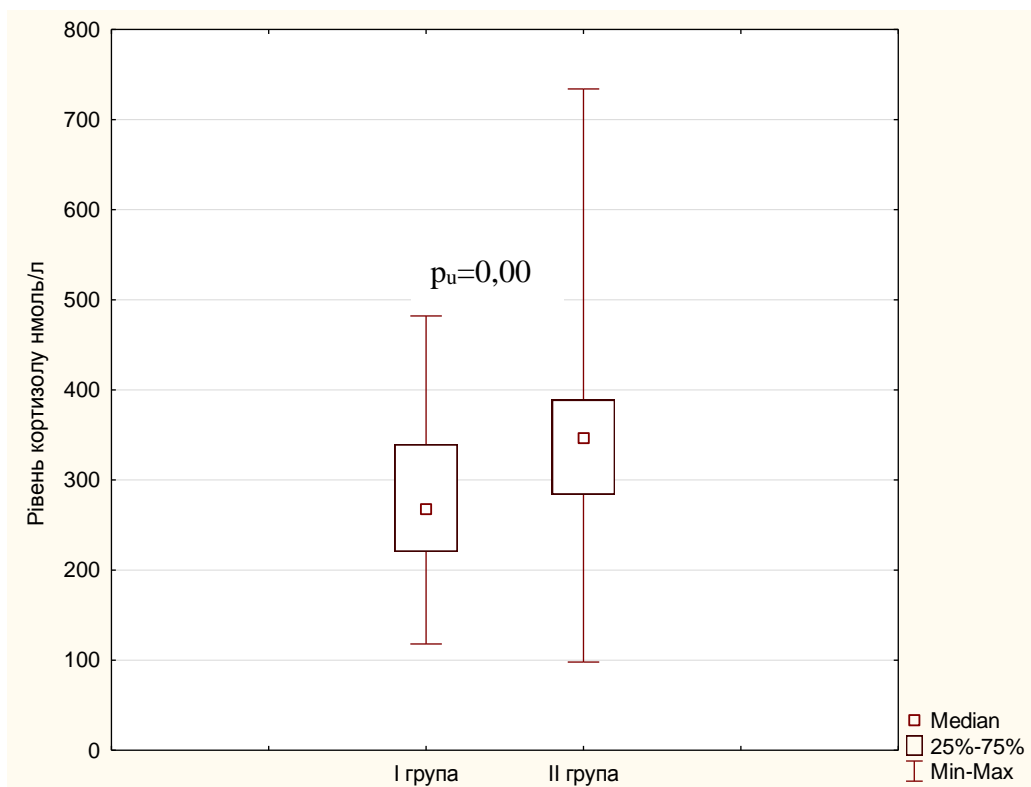


Рис. 5.9. Рівень кортизолу в групах спостереження у віці 12 місяців

Різниці у рівнях кортизолу в залежності від статі та фізичного розвитку дитини встановлено не було.

Проведений поліноміальний аналіз показав, що в групі пацієнтів, що отримували дотацію калію йодиду, спостерігалася тенденція до зниження рівня кортизолу ($R^2=0,996$). В той час, як у пацієнтів без дотації йоду рівень кортизолу продовжував поступово підвищуватися ($R^2=1$) (рис. 5.10).

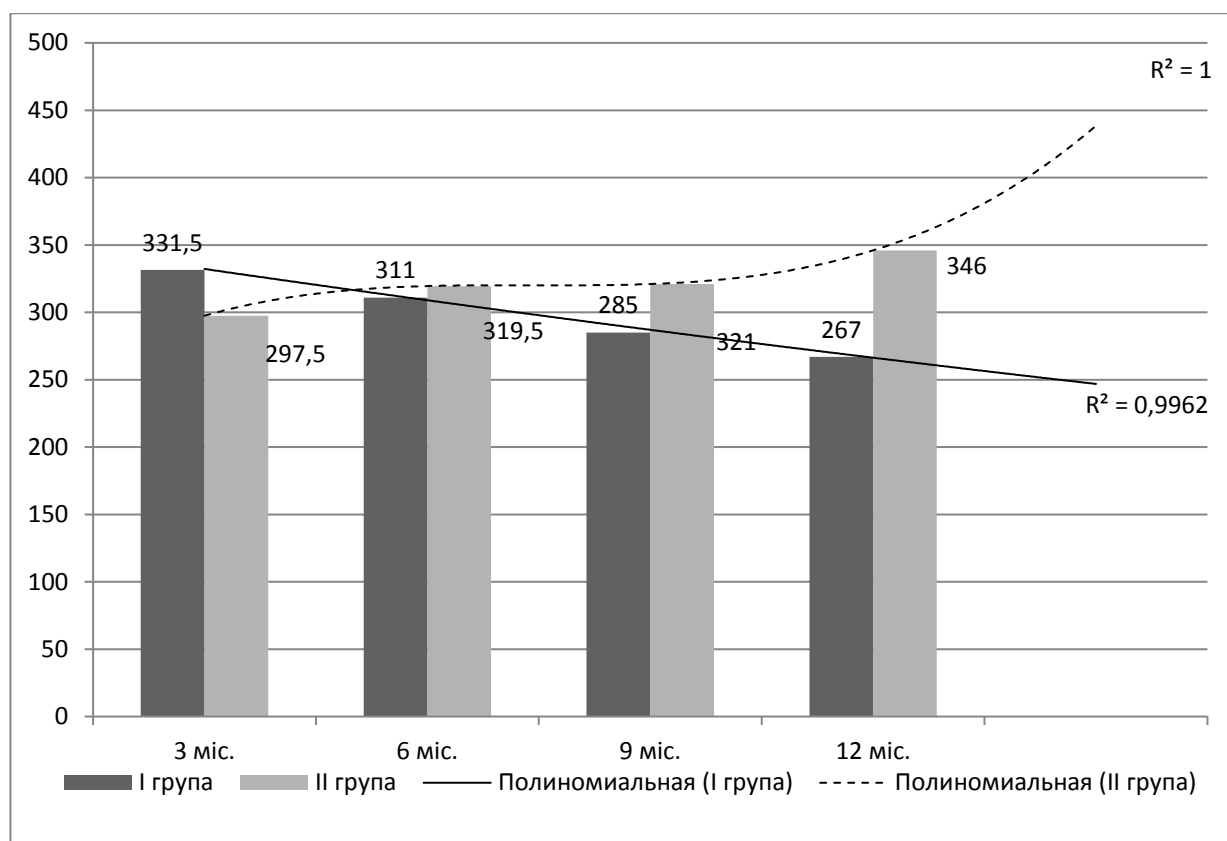


Рис. 5.10. Динаміка вмісту кортизолу в сироватці крові дітей під впливом дотації калію йодиду

Таким чином, підвищений рівень кортизолу в сироватці крові як маркер хронічної стресової реакції в організмі достовірно частіше мав місце у дітей, які не отримували йодної профілактики.

Крім того, при проведенні кореляційного аналізу за Спірменом було встановлено, що у віці 12 місяців, як і при первинному обстеженні, між рівнем ТТГ та кортизолом існував позитивний кореляційний зв'язок. Однак у 12 місяців достовірним цей зв'язок був лише в групі дітей без дотації калію йодиду ($\rho = +0,298$, $p < 0,05$) (рис. 5.11).

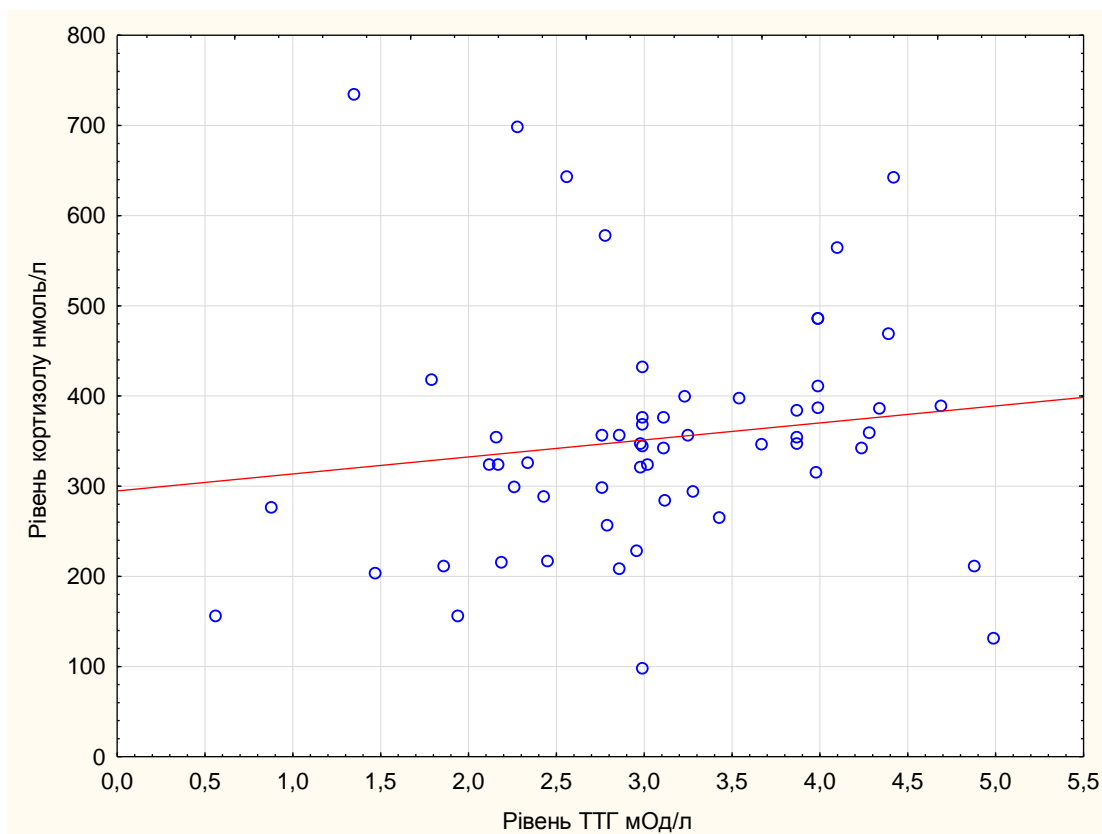


Рис. 5.11. Кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ та рівнем кортизолу серед дітей II групи спостереження у віці 12 місяців

Дані статистичного аналізу демонструють наявність більш вираженого стресового стану у дітей, які не отримували дотацію калію йодиду та мали напружене функціонування гіпофізарно-тиреоїдної системи.

5.6. Динаміка рівня серотоніну на тлі нормалізації гіпофізарно-тиреоїдного статусу

Статистичний аналіз показників функціонування серотонінергічної системи дозволив встановити певні закономірності змін рівня серотоніну в динаміці спостереження. Так у віці 6 місяців в основній групі мала місце тенденція до зниження цього нейромедіатора в сироватці крові, у той час як у групі порівняння продукція серотоніну залишалася практично стабільною. Медіана серотоніну в I групі спостереження складала 196,8 нмоль/мл [QR: 181,6; 199,7] проти 201,7 нмоль/мл [QR: 196,6; 203,1] до початку лікування ($p_u=0,032$).

В II групі спостереження 199,6 нмоль/мл [QR: 194,8; 202,5] проти 200,7 нмоль/мл [QR: 198,1; 203,7;] на початку дослідження ($p_u=0,759$). При порівнянні показників між I та II групами була виявлена достовірна різниця. Так медіана рівня серотоніну в першій групі спостереження склала 196,8 нмоль/мл [QR: 181,6; 199,7] проти 199,6 нмоль/мл [QR: 194,8; 202,5] у групі контролю ($p_u=0,043$) (рис. 5.12).

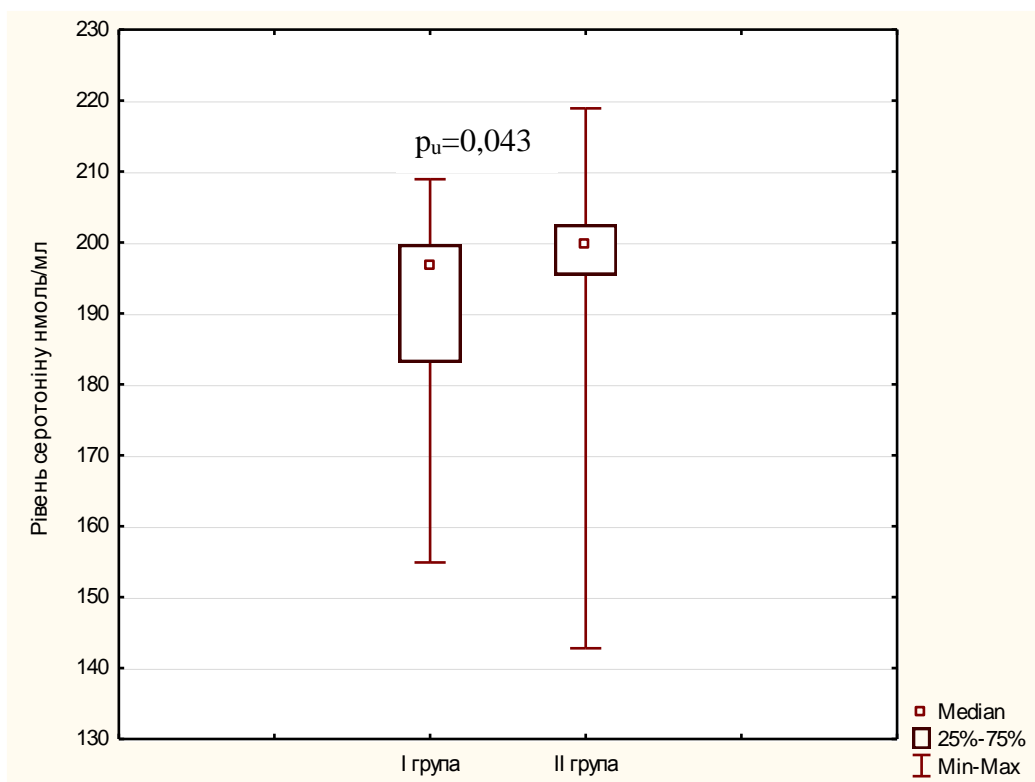


Рис. 5.12. Рівень серотоніну в групах спостереження у віці 6 місяців

У 9 місяців медіана рівня серотоніну в I групі продовжувала поступово знижуватися та складала 194,9 нмоль/мл [QR: 185,7; 198,7] проти 201,7 нмоль/мл [QR: 196,6; 203,1; $p_u=0,003$] до початку лікування, та 196,8 нмоль/мл [QR: 181,6; 199,7; $p_u=0,243$] у 6 місяців. В II групі спостереження рівень серотоніну майже не змінився та його медіана складала 199,4 нмоль/мл [QR: 195,4; 201,3] проти 199,6 нмоль/мл [QR: 194,8; 202,5] в 6 місяців ($p_u=0,976$). При порівнянні показників I та II груп спостерігалася достовірна різниця, так у дітей I групи медіана серотоніну склала 194,9 нмоль/мл [QR: 185,7; 198,7] проти 199,4 нмоль/мл [QR: 195,4; 201,3] серед дітей II групи спостереження ($p_u=0,018$) (рис. 5.13).

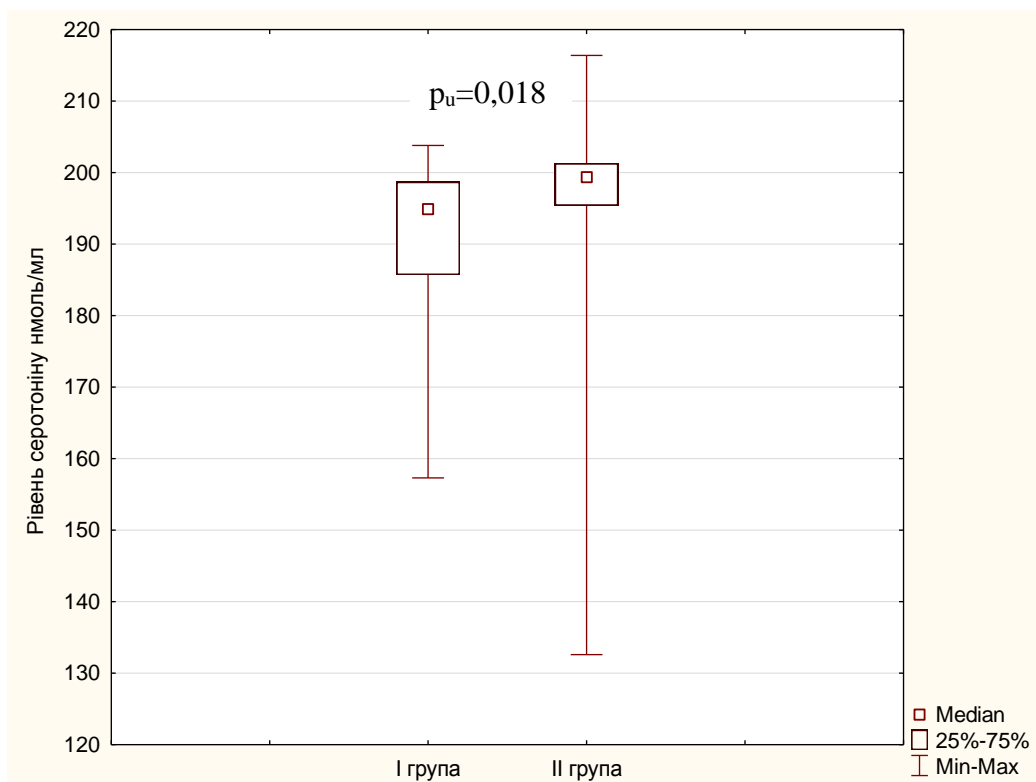


Рис. 5.13. Рівень серотоніну в групах спостереження у віці 9 місяців

У віці 12 місяців рівень серотоніну в групі дітей, що отримували дотацію калію йодиду, продовжував поступово знижуватися: медіана серотоніну в I групі спостереження складала 185,4 нмоль/мл [QR: 176,9; 189,5] проти 201,7 нмоль/мл [QR: 196,6; 203,1; $p_u=0,000$] на початку лікування. Вперше у віці 12 місяців було зафіксовано суттєве зниження концентрації цього медіатора у дітей в групі контролю: 179,7 нмоль/мл [QR: 169,4; 198,1] проти 200,7 нмоль/мл [QR: 198,1; 203,7; $p_u=0,000$] на початку лікування, та майже зрівнялася з аналогічним показником у дітей першої групи ($p_u=0,051$) (рис. 5.14). У I групі спостереження розподіл значень показників серотоніну в 12 місяців наближувався до параметричного, що є додатковим критерієм ефективності дотації калію йодиду.

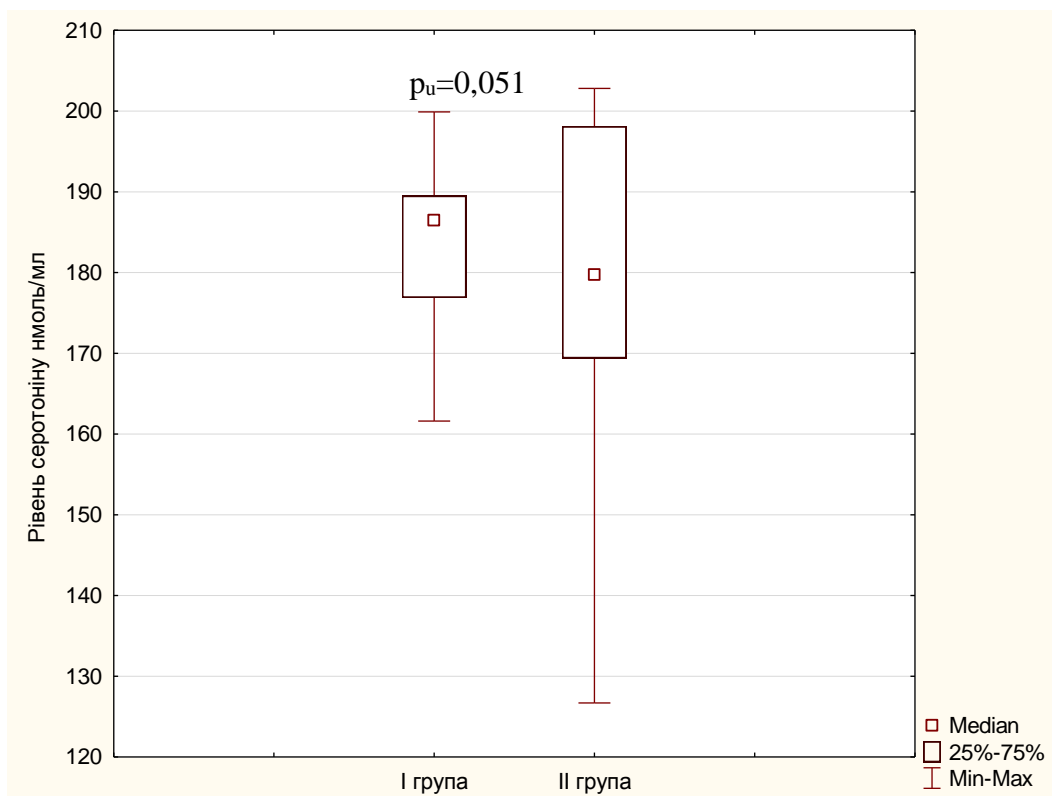


Рис. 5.14. Рівень серотоніну в групах спостереження у віці 12 місяців

Під час аналізу динаміки змін рівня серотоніну в сироватці крові статистично значимої різниці показників серед дітей із затримкою фізичного розвитку та без затримки не було, так само, як і гендерної різниці.

Поліноміальний аналіз довів прогностично високу статистичну значимість зниження рівня серотоніну в обох групах спостереження. Однак в групі дітей, які отримували дотацію йоду в профілактичній дозі 50 мкг/добу, стабілізація продукції серотоніну починалася раніше та відбувалася на стабільній основі ($R^2=0,963$). У той час, як у групі порівняння суттєві зміни в продукції серотоніну відбулися лише у віці 12 місяців ($R^2=0,927$) (рис 5.15).

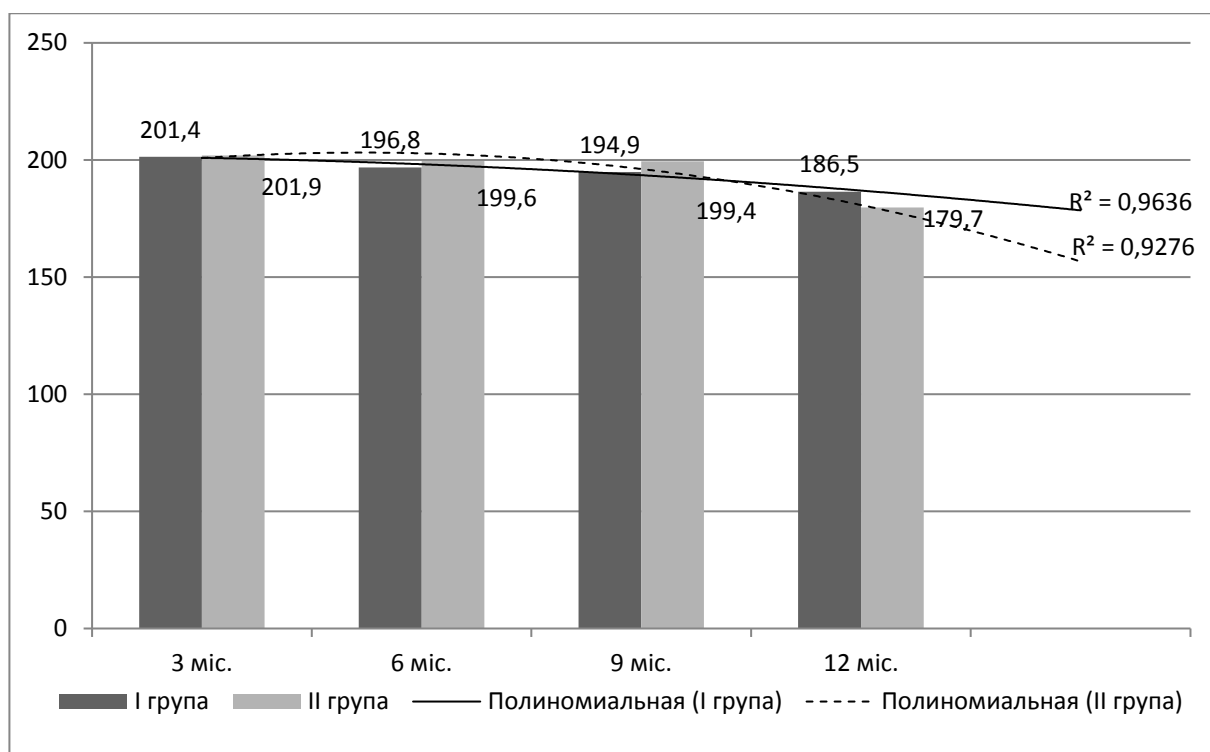


Рис. 5.15. Динаміка продукції серотоніну в сироватці крові дітей під впливом дотації калію йодиду

Продукція серотоніну залежала від функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи як на початку, так і в ході лікування препаратами калію йодиду. Так при нормалізації функціонального стану ГТС у I групі спостереження медіана рівня серотоніну знизилася із 201,6 нмоль/мл [QR: 198,6; 204,3] до 185,4 нмоль/мл [QR: 173,9; 192,7] ($p_u=0,000$). Кореляційний аналіз показав наявність зв'язку між рівнями ТТГ та серотоніну, який до дотації калію йодиду (при первинному обстеженні дітей у віці 3 місяців), був позитивним ($\rho = +0,328$, $p < 0,05$), а у віці 12 місяців мав негативний характер ($\rho = -0,296$, $p < 0,05$) як в цілому по вибірці, так і окремо в групах спостереження. Так серед дітей I групи спостереження між рівнем ТТГ та серотоніну був встановлений помірний негативний лінійний кореляційний зв'язок ($\rho = -0,354$, $p < 0,05$). У II групі спостереження кореляційний зв'язок за Спірменом був ще більш вираженим та склав ($\rho = -0,404$, $p < 0,05$) (рис. 5.16).

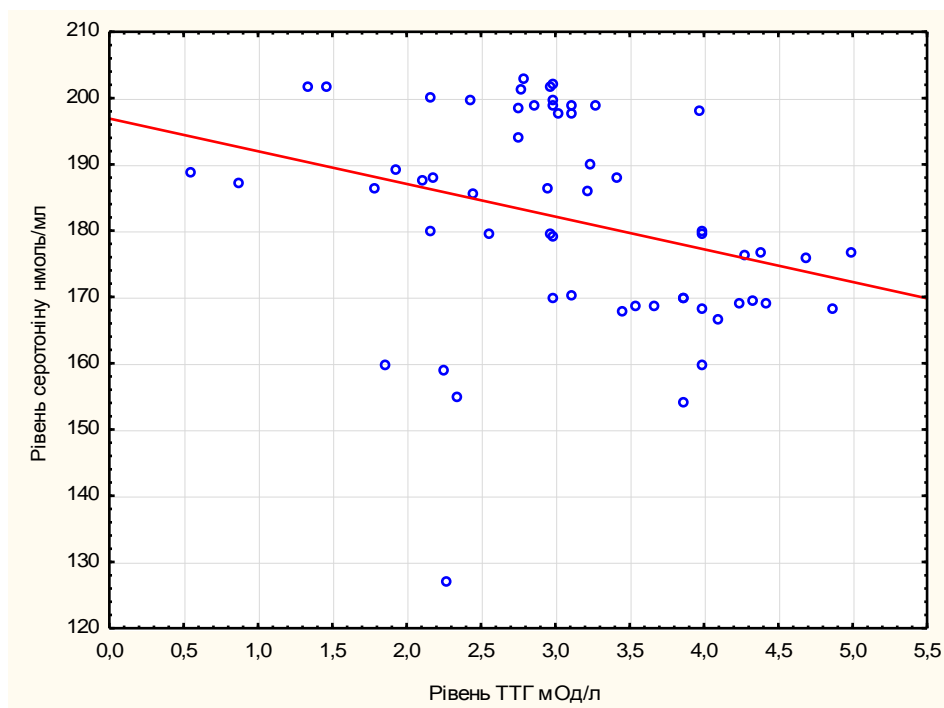


Рис. 5.16. Кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ та рівнем серотоніну серед дітей II групи спостереження у віці 12 місяців

Крім того, у II групі спостереження під час статистичної обробки було виявлено помірно виражений негативний кореляційний зв'язок між рівнем серотоніну та T_4 ($\rho = -0,354$, $p < 0,05$), в той час як в групі дітей, що отримували дотацію калію йодиду, кореляційного зв'язку серед цих показників не було (рис. 5.17).

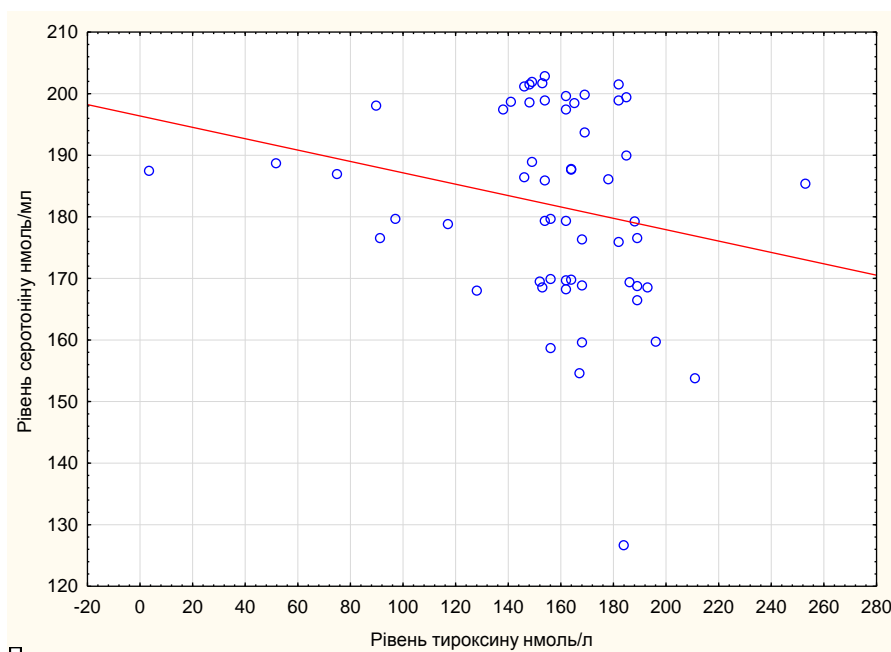


Рис. 5.17. Кореляційний зв'язок між рівнем тироксину та рівнем серотоніну серед дітей II групи спостереження у віці 12 місяців

Таким чином, у вихованців будинку дитини, які брали участь в дослідженні, відбувалась поступова стабілізація продукції серотоніну, причому у дітей, які отримували дотацію калію йодиду, цей процес розпочинався раніше та мав більш сталий характер.

Отже, динамічне спостереження продемонструвало, що додатковий пероральний прийом калію йодиду дітьми із порушеннями фізичного, нервово-психічного розвитку та неврологічного статусу сприяє нормалізації функціонального стану ГТС, що проявляється статистично достовірним зниженням медіани ТТГ у дітей І групи із досягненням оптимальних значень у віці 12 місяців (1,96 мОд/л, $p_u=0,000$). Нормалізація функціонального стану ГТС у дітей І групи спостереження сприяла покращенню фізичного та нервово-психічного розвитку. Однак ці зміни були повільніші, та лише в 9 місяців показники фізичного розвитку дітей, які отримували дотацію калію йодиду, були статистично кращими, ніж у дітей групи порівняння. З віком різниця у фізичному розвитку дітей І та ІІ груп спостереження статистично збільшувалася ($p_{\chi^2}<0,05$).

Додаткове введення калію йодиду позитивно впливало на нервово-психічний розвиток дітей, що відображалось у зменшенні частоти відставання формування певних навичок та у підвищенні КПР, досягаючи піку відмінностей у 3 роки. Нормалізація функціональної активності ГТС сприяла позитивним змінам у неврологічному статусі хворих, що супроводжувалося зменшенням частоти невропатологічних симптомів, перш за все клінічних проявів синдрому затримки стато-кінетичного, психічного та передмовленнєвого розвитку ($p_{\chi^2}=0,030$).

Одночасно із нормалізацією гіпофізарно-тиреоїдного статусу відбувалась нормалізація адаптаційних можливостей, що відображалось у зниженні продукції кортизолу у дітей І групи, у той час, як у дітей групи порівняння цей показник залишався стабільно високим ($R^2=0,915$). Рівень продукції серотоніну також знижувався, причому цей процес у дітей основної групи починався раніше та мав стабільний характер, у той час як зміни активності серотонінергічної системи у дітей, яким не проводилась йодна профілактика, були суттєвими лише

у віці 12 місяців. Протягом спостереження змінився характер кореляційного зв'язку між показниками серотоніну та ТТГ та рівнем серотоніну із помірно вираженого лінійного позитивного зв'язку ($\rho = +0,772$, $p < 0,05$) у віці 3 місяців на помірно виражений лінійний негативний зв'язок ($\rho = -0,354$, $p < 0,05$) у віці 12 місяців.

Отримані дані свідчать про доцільність додаткового прийому препаратів калію йодиду дітьми раннього віку за умов наявності обтяженого перинатального анамнезу, із відставанням у фізичному та нервово-психічному розвитку, порушеннями неврологічного статусу та процесів адаптації.

Результати дослідження відображені у наукових публікаціях:

1. Маменко М.Є Вплив сапліментації йоду на фізичний, нервово-психічний розвиток та неврологічний статус дітей раннього віку / М.Є. Маменко, Г.О. Шлеєнкова, К.М. Донцова // Сучасна педіатрія. – 2017. – № 1(81). – С. 13-19. *(Автор здійснив клінічне обстеження хворих, статистично опрацював та підготував статтю до друку).*

2. Тиреоидный гормоногенез детей грудного возраста в зависимости от вида йодной профилактики / Н.А. Белых, М.Е. Маменко, А.А. Шлеєнкова, Е.М. Донцова // Вестник молодого ученого. – 2013. – №2(4). – С. 17-21. *(Автор здійснив клінічне обстеження хворих, статистично опрацював та підготував статтю до друку).*

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Сироти та діти, позбавлені батьківського піклування - це контингент, який характеризується низькими показниками стану здоров'я, фізичного та нервово-психічного розвитку. Широкий спектр несприятливих чинників, що впливають на організм майбутньої дитини під час внутрішньоутробного існування, потенційно може призвести до різноманітних порушень закладки та розвитку органів та систем, метаболічних зсувів, дисбалансу регуляторних впливів тощо [78]. Одним із вагомих чинників дезадаптації є дисбаланс ендокринної регуляції на ранніх етапах розвитку дитини. Відомо, що провідну роль у регуляції фізичного та нервово-психічного розвитку дитини відіграє ГТС [44, 138, 147]. Єдиного погляду на значимість впливу мінімальних порушень функціональної активності ГТС дитини раннього віку на її фізичний, нервово-психічний розвиток, неврологічний статус та пристосувальні реакції не існує.

Для встановлення впливу гіпофізарно-тиреоїдної регуляції на фізичний, нервово-психічний розвиток та процеси адаптації дітей раннього віку протягом 2011-2014 рр. на базі Луганського обласного будинку дитини № 2 було проведено дане дослідження. Загалом було обстежено 123 дитини віком 2,5-3,5 місяців. Обсяг дослідження був стандартизований для кожної дитини та передбачав аналіз наявної медичної документації; огляд та об'єктивне обстеження; антропометрію дітей; оцінку їх фізичного та нервово-психічного розвитку; визначення рівня йодурії в зразках сечі; вивчення функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної та стреслімітуючої систем.

За даними проведеного аналізу наявної документації у 100 % випадків діти були народжені від незапланованої вагітності, $61,9 \pm 4,4$ % матерів зловживали алкоголем, $70,3 \pm 4,1$ % – мали тютюнову залежність, $5,9 \pm 2,2$ % – страждали на психічні захворювання, $16,1 \pm 3,4$ % – під час вагітності перенесли анемію, $6,7 \pm 2,2$ % мали хвороби нирок. Усі жінки були із соціально-дезадаптованих родин та не отримували під час вагітності достатньої кількості макро- та мікронутрієнтів, у тому числі мікроелементів, що на думку багатьох авторів,

призводить до порушень фізичного та нервово-психічного розвитку дітей та негативно впливає на процеси адаптації [13, 14, 32, 46].

За даними документації, $97,5 \pm 1,3$ % обстежених дітей мали перинатально обумовлене гіпоксично-ішемічне ураження нервової системи, наявність загрози реалізації внутрішньоутробного інфікування спостерігалася у $22,0 \pm 3,7$ % вихованців. ЗВУР мала місце у $22,8 \pm 3,8$ %. Серед вихованців будинку дитини $13,5 \pm 3,1$ % мали після народження пролонговану неонатальну жовтяницю. Асфіксія при пологах була у $4,2 \pm 1,7$ %, оцінку за шкалою Апгар на першій хвилині життя < 7 балів отримали $33,1 \pm 4,2$ % немовлят.

Аналіз індивідуальних графіків довжина тіла / вік показав, що $58,5 \pm 4,4$ % дітей мали показники у межах від -1σ до 1σ , у $19,5 \pm 3,5$ % спостерігалася затримка приросту довжини, $7,6 \pm 2,4$ % значно відставали за показниками довжини тіла від дітей того ж віку ($L < -3\sigma$). Оцінка розподілу значень маси тіла у порівнянні з нормативами ВООЗ продемонструвала, що нормальну у відповідності до віку масу тіла мали $50,0 \pm 4,6$ % (59/118) дітей раннього віку, у $44,9 \pm 4,5$ % спостерігалася зниження маси тіла, причому $13,5 \pm 3,1$ % мали зниження ваги більш ніж на 3 σ . Таким чином, значна частина обстежених дітей мала низькі, за критеріями ВООЗ, показники фізичного розвитку, що є цілком очікуваним, зважаючи на обтяжений анамнез [37, 52].

Показники психомоторного розвитку відповідали віку лише в $4,1 \pm 1,7$ % випадків. Відставання появи навиків на один місяць спостерігалось у $16,0 \pm 3,4$ % дітей. Із високим ступенем достовірності домінувало відставання на два місяці: у $66,1 \pm 4,4$ % випадків ($p_{\chi^2} < 0,001$). Встановлені закономірності співпадають із даними інших дослідників, що вивчали стан здоров'я дітей, позбавлених батьківського піклування [132].

Із метою більш детального аналізу нервово-психічного розвитку вихованців будинку дитини було визначено КПР за методикою Козловської Г.В. [38]. Під час дослідження з'ясували, що КПР нижче 80 балів мали $17,8 \pm 3,5$ % обстежених вихованців дитячого будинку, що свідчить про необхідність активних терапевтичних втручань, у тому числі медикаментозних. КПР у межах 80-90 балів мали $73,6 \pm 4,1$ % дітей, що вказує на високий ризик розвитку

неврологічних та психічних захворювань. Лише у $8,6 \pm 2,6$ % (10/118) випадків КІР перевищував 90 балів [38].

За результатами клінічного неврологічного обстеження $94,1 \pm 2,2$ % дітей демонстрували симптоми перинатального ураження нервової системи: підвищений м'язовий тонус – у $21,2 \pm 3,7$ %, м'язова дистонія – у $19,5 \pm 3,6$ %, м'язова гіпотонія – у $4,2 \pm 1,7$ %; порушення сну – у $45,7 \pm 4,5$ % вихованців; періодичні зригування – у $16,1 \pm 3,3$ % тощо. У структурі неврологічних порушень відновного періоду (період немовляти) з високим ступенем достовірності домінував синдром затримки стато-кінетичного, психічного та передмовленнєвого розвитку – у $49,2 \pm 4,7$ % обстежених дітей ($p_{\chi^2} < 0,001$). Частіше він мав місце у дітей із дефіцитом маси тіла – у $73,6 \pm 6,1$ % ($p_{\chi^2} < 0,001$). Синдром рухових порушень спостерігався у $26,3 \pm 4,1$ % (31/118) вихованців будинку дитини, синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості – у $18,6 \pm 3,6$ %. Під час проведеного дослідження не були виявлені порушення з боку ЦНС лише у $5,9 \pm 2,2$ % дітей.

За даними нейросонографічного дослідження, мінімальні структурні зміни ЦНС мали місце в 1/3 вихованців будинку дитини. Найчастіше виявлялися кісти судинних сплетінь ($14,4 \pm 3,1$ %) та дилатація міжпівкульової борозни ($9,2 \pm 2,7$ %). Кальцифікати підкоркових структур знаходили в $8,6 \pm 2,6$ % випадків. Такі зміни зазвичай не мають суттєвого клінічного значення, але вказують на патологічний перебіг антенатального періоду [3, 71]. Отже, пояснити ними походження неврологічних порушень в обстежених дітей було неможливо, що вказувало на потенційно функціональний характер змін.

При надходженні до будинку дитини всім дітям проводилося вивчення стану йодного забезпечення. Йод – есенціальний мікроелемент, який є базисною складовою тиреоїдного синтезу. Його надходження відбувається із продуктами харчування. Дитина, що перебуває на природному вигодовуванні, отримує цей мікроелемент із молока матері, вміст йоду в якому значно залежить від харчування матері та проведенні йодної профілактики [177]. Дитина, що перебуває на штучному вигодовуванні, за умов використання сучасних адаптованих сумішей має отримувати достатню кількість цього мікроелемента,

оскільки всі неонатальні формули на цей час містять адекватну кількість цього мікроелемента. Однак існують певні індивідуальні обмеження.

При надходженні до будинку дитини всі обстежені діти отримували штучне вигодовування адаптованими сумішами (“Малиш”, “Нестожен” або “Белакт”) із вмістом йоду 100 мкг в 1 літрі готового продукту. Рекомендованою нормою споживання йоду для здорової дитини цього віку є 90 мкг на добу. Середній вік, при надходженні на виховання до будинку дитини, складав $2,99 \pm 0,37$ місяців, а середня маса тіла $4570 \pm 136,7$ г. У результаті середній обсяг суміші, яку вживали діти, складав 760 мл, що за попередніми розрахунками дає змогу отримати 76 мкг йоду щодоби, що є недостатнім для підтримки адекватного тиреоїдного гормоногенезу. При нормальному функціональному стані ГТС близько 92 % цього мікроелемента виводиться із сечею (Institute of Medicine et al., 2001), тобто очікуваний рівень щодобової втрати йоду із сечею у обстежених дітей має складати $0,92 \times 76,1 \text{ мкг} = 70 \text{ мкг}$. Але реальні показники йодного забезпечення виявилися навіть нижчими.

З метою детального аналізу стану йодного забезпечення вихованців будинку дитини, було проведено визначення концентрації йоду в зразках сечі, зібраних під час дослідження із наступним розрахунком медіани (рекомендації ВООЗ, 2007). Під час аналізу було встановлено, що медіана йодурії (концентрації йоду в добовій сечі) у обстежених дітей складала 260,7 мкг/л (QR: 170,0; 380,4; min – 58,6 мкг/л, max – 481,2 мкг/л). Добовий об’єм виділеної сечі у дітей цього віку складає близько 0,045 л/кг/добу (М. Ерман, 2010). За проведеними математичними розрахунками середні показники добового діурезу обстежених дітей складала: $m \text{ (кг)} \times 0,045 \text{ л/кг/добу} = 4,570 \text{ кг} \times 0,045 \text{ л/кг/добу} = 0,206 \text{ л}$. Тобто діти, що надходили на виховання в будинок дитини виділяли із сечею в середньому $260,7 / 1000 \times 206 = 53,70 \text{ мкг}$ йоду на добу.

Виходячи із розрахованих індивідуальних значень добового діурезу та індивідуальних значень медіани йодурії, було визначено діапазон добової екскреції йоду $Me = 56,48 \text{ мкг}$ [QR: 37,7; 80,5; min – 13,4 мкг; max – 193,7 мкг], що вказує на наявність дефіциту йоду. Отже, отримані показники добової екскреції йоду із сечею об’єктивізують недостатнє надходження цього мікроелемента в

організм дитини із відставанням у фізичному розвитку за умов використання адаптованих сумішей при відповідності їх паспортному віку дитини.

Вивчення функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної вісі дозволило встановити, що рівень ТТГ у сироватці крові, який є оптимальним, за думкою Delange F. [153] та Freire C. [158], для формування структур ЦНС (0,3-2,0 мОд/л), визначався лише у $28,8 \pm 4,1$ % обстежених дітей. Найчастіше показники ТТГ знаходились в інтервалі 2,0-4,0 мОд/л – у $44,1 \pm 4,5$ % обстежених. Рівень тиреотропіну у сироватці крові перебільшував позначку 4,0 мОд/л у $27,1 \pm 4,1$ % дітей.

Клінічно у дітей із рівнем ТТГ більше 4,0 мОд/л достовірно частіше, ніж у вихованців із показниками тиреотропіну в межах 0,3-2,0 мОд/л та з рівнем ТТГ 2,0-4,0 мОд/л, спостерігались зміни моторних функцій – у $59,3 \pm 8,6$ % випадків ($p_{\chi^2}=0,000$), що співпадає з літературними даними, які вказують на затримку нервово-психічного розвитку у дітей з напруженим функціонуванням ГТС [149, 152, 154]. При проведенні кореляційного аналізу за Спірменом між рівнем ТТГ та КПР було встановлено помірний зворотній зв'язок ($\rho = -0,436$, $p < 0,001$).

Під час дослідження було встановлено, що серед дітей раннього віку при показниках ТТГ понад 4,0 мОд/л статистично частіше, ніж у вихованців із рівнем тиреотропіну в межах 2,0-4,0 мОд/л та у дітей із оптимальними його значеннями (0,3-2,0 мОд/л) спостерігалися клінічні симптоми ураження ЦНС: мармуровість шкіряних покривів ($70,4 \pm 8,7$ %), ($p_{\chi^2}=0,048$); неспокійний сон ($50,0 \pm 6,7$ %), ($p_{\chi^2}=0,026$); м'язова дистонія ($73,8 \pm 9,1$ %), ($p_{\chi^2} < 0,001$); зниження сухожильних рефлексів ($65,4 \pm 8,7$ %), ($p_{\chi^2} < 0,001$); тремор підборіддя та кінцівок ($40,5 \pm 5,8$ %), ($p_{\chi^2} < 0,001$); збіжна косоокість ($73,8 \pm 10,0$ %), ($p_{\chi^2} < 0,001$); зниження об'єму активних та пасивних рухів ($76,8 \pm 11,6$ %), ($p_{\chi^2} < 0,001$); спонтанний рефлекс Моро ($68,4 \pm 10,6$ %), ($p_{\chi^2}=0,006$); періодичне зригування ($57,9 \pm 11,2$ %), ($p_{\chi^2}=0,009$). Підвищення рівня ТТГ $> 4,0$ мОд/л статистично частіше спостерігалось у дітей із клінічними проявами синдрому затримки стато-кінетичного та передмовленнєвого розвитку – у $(39,6 \pm 6,3)$ % випадків (23/58) проти $(19,3 \pm 7,1)$ % (6/31) вихованців із ознаками синдрому рухових порушень ($p_{\chi^2}=0,087$) та $(13,5 \pm 7,2)$ % (3/22) – у дітей із симптомами синдрому підвищеної нервово-рефлекторної збудливості ($p_{\chi^2}=0,051$). Такі знахідки є очікуваними з

огляду на відомий негативний вплив йодного дефіциту на формування та дозрівання структур головного мозку [137, 144, 161].

Із метою оцінки рівня стресового стану в дітей раннього віку було визначено вміст кортизолу в сироватці крові. Зважаючи на значні добові коливання цього гормону, забір крові проводився усім дітям із сьомої до восьмої години ранку.

Проведений аналіз показав, що рівні кортизолу були достовірно вищими у пацієнтів із напруженим функціонуванням ГТС: у пацієнтів з рівнем ТТГ вище 4,0 мОд/л медіана кортизолу склала 310,7 нмоль/л проти 236,0 нмоль/л у дітей із рівнем ТТГ менше 2,0 мОд/л ($p_{k-w1-3}=0,025$). Підвищення рівню кортизолу у дітей з напруженим функціонування ГТС вказує на активацію стресових механізмів та співпадає з даними літератури [50, 108].

Враховуючи тісний взаємозв'язок між гіпофізарно-тиреоїдною і серотонінергічною системою та їх вплив на адаптаційні можливості дитини, усім вихованцям будинку дитини було проведено аналіз рівня серотоніну у сироватці крові. Під час дослідження було встановлено, що рівень серотоніну у дітей з порушеннями функціонування нервової системи був статистично вищим, ніж у здорових дітей, що співпадає з результатами досліджень Міхєєвої І.Г. [77]. Так серед дітей із синдромом затримки стато-кінетичного, психічного та передмовленнєвого розвитку медіана серотоніну складала 202,1 нмоль/мл проти 198,1 нмоль/мл у дітей без порушень функціонування нервової системи ($p_{k-w1-4}=0,050$).

Також було встановлено, що у дітей із напруженим функціонування ГТС рівень серотоніну був вищим, ніж у дітей з нормальним функціональним станом ГТС. Так, у дітей із рівнем ТТГ більше 4 мОд/л медіана серотоніну склала 204,1 нмоль/мл проти 185,1 нмоль/мл у дітей із оптимальними показниками ТТГ ($p_{k-w1-3}=0,000$). Кореляційний аналіз за Спірменом також підтвердив наявність помірно вираженого лінійного позитивного взаємозв'язку між рівнем серотоніну та ТТГ ($\rho = + 0,772$, $p < 0,05$). На відміну від дорослих та дітей старшого віку, в яких гіпотиреоз супроводжується зниженням продукції серотоніну, у дітей раннього віку з несприятливим перебігом перинатального періоду, відставанням у фізичному та нервово-психічному розвитку, перинатально зумовленими

ураженнями ЦНС при напруженні функціонування ГТС мало місце підвищення його вмісту в сироватці крові ($p_{k-w}=0,011$). Можливо, в умовах високого стресового стану та при неможливості адекватної стреслімітації при зниженні функціональної активності ЩЗ, підвищення продукції цього нейромедіатору відбувається за рахунок активації серотонінергічної системи головного мозку.

Відомо, що тиреоїдні гормони мають широкий спектр метаболічних ефектів, до числа яких відносять збільшення швидкості базального метаболізму і теплопродукції; посилення гліюконеогенезу, глікогенолізу і стимуляцію інсулін-опосередкованого засвоєння глюкози; посилення ліполізу і окислення жирних кислот; стимуляція зв'язування адренергічних рецепторів [140, 146, 154]. Вони впливають на ріст та розвиток дитини як за рахунок прямих ефектів, так і за рахунок стимуляції продукції і секреції гормону росту гіпофізом, стимуляції синтезу і дії інсуліноподібного фактору росту, збільшення синтезу білка і посилення м'язового зростання, підвищення ефектів інсуліноподібного фактору росту на кісткову і хрящову тканину. Крім того, від тиреоїдного статусу залежать розвиток і функціонування центральної нервової системи [153]. Тироксин стимулює дозрівання і міграцію нервових клітин, утворення мієліну, розгалуження дендритів і утворення синапсів, впливає на інші нейротрансмітери, ферменти і клітинні протеїни [158].

Для того, щоб нормалізувати функціональний стан ГТС, було запропоновано використати у дітей найбільш фізіологічний і безпечний засіб корекції – препарати калію йодиду. Механізм позитивного впливу дотації йоду у вигляді препаратів калію йодиду полягає у постачанні в організм «будівельного матеріалу» для гормонів ЩЗ. Для вивчення впливу корекції тиреоїдного статусу на фізичний, нервово-психічний розвиток та процеси адаптації діти були розподілені на дві умовні групи. Групи були однорідними за вихідними показниками статі, віку, фізичного та нервово-психічного розвитку, функціональної активності ГТС. Діти I групи спостереження отримували поряд із базисним комплексом реабілітаційних заходів, калію йодид у вигляді препарату «Йодомарин 100» у дозі 50 мкг на добу протягом 6 місяців. Діти II групи отримували виключно стандартний комплекс реабілітаційних заходів

(група порівняння). Контрольні дослідження здійснювали у віці дітей 6, 9 та 12 місяців. Частина дітей була обстежена в катамнезі у віці 24 та 36 місяців.

Під час динамічного спостереження було встановлено, що під впливом дотації калію йодиду поступово відмічалася нормалізація тиреоїдного статусу. Так медіана ТТГ у дітей, що отримували калію йодид, вже у віці 6 місяців статистично перевищувала таку у групі порівняння: 2,23 мОд/л проти 2,89 мОд/л ($p_u=0,021$). У віці 9 місяців показники тиреотропіну в дітей I групи відповідали оптимальним значенням: 1,98 мОд/л проти 2,98 мОд/л у дітей II групи спостереження ($p_u=0,000$). У дітей, що не отримували дотацію калію йодиду, протягом спостереження суттєвих змін у показниках функціонального стану ГТС не відбувалося. Отримані дані демонструють покращення функціонального стану ГТС завдяки дотації калію йодиду та співпадають із результатами досліджень вітчизняних [9, 45, 54, 86] та закордонних авторів [28, 29, 137, 139].

Завдяки нормалізації функціонального стану ГТС у I групі спостереження поступово відбувалося покращення фізичного розвитку, однак ці зміни були повільні. Так, лише в 9 місяців фізичний розвиток дітей, які отримували дотацію калію йодиду мав статистичну різницю з дітьми із II групи спостереження. Діти основної групи достовірно частіше мали нормальні показники довжини тіла у віці 9 місяців – у $(85,9 \pm 4,6) \%$ випадків ($p_{\chi^2}=0,002$) та у віці 12 місяців – у $(92,3 \pm 3,7) \%$ випадків ($p_{\chi^2}=0,001$). Крім того, у віці 12 місяців низькорослість мали лише $(3,8 \pm 2,6) \%$ дітей I групи у порівнянні з $(18,2 \pm 5,2) \%$ дітей II групи ($p_{\chi^2}=0,041$). Така тенденція зберігалася при спостереженні в катамнезі.

У віці 9 місяців маса тіла дітей, що отримували дотацію калію йодиду, у $(78,9 \pm 5,4) \%$ випадків відповідала середнім значенням ($1\sigma < m < 1\sigma$), що статистично частіше, ніж у дітей групи контролю ($p_{\chi^2}=0,008$). У віці 12 місяців виражений дефіцит маси тіла ($-3\sigma < m < -2\sigma$) мав місце лише у двох дітей основної групи $(3,8 \pm 2,6) \%$ проти десяти дітей із групи порівняння $(18,2 \pm 5,2) \%$ ($p_{\chi^2}=0,041$). Спостереження в катамнезі підтвердило цю закономірність. Показники маси тіла дітей I групи достовірно частішими були у межах норми ($-1\sigma < m < 1\sigma$), ніж показники у II групі:

(71,4±12,1) % проти (22,2±9,7) % ($p_{\chi^2}=0,015$) в 24 місяці та (92,8±6,9) % (13/14) проти (38,8±11,4) % (7/18) ($p_{\chi^2}=0,006$) в 36 місяців.

Отримані дані підтверджують позитивний вплив йодної профілактики на фізичний розвиток дітей, що співпадає з численними даними інших дослідників [45, 68, 69, 103, 145].

У дітей, що отримували дотацію калію йодиду, поступово покращувався психомоторний розвиток. За три місяці вдалося зменшити відстань у появі певних навичок від здорових дітей, проте нормалізація показників психомоторного розвитку здебільшого відбувалася лише через 6 місяців прийому цього препарату. Так у віці 9 місяців психомоторний розвиток відповідав віку у (26,3±5,7) % дітей I групи спостереження проти (11,5±4,1) % у групі порівняння ($p_{\chi^2}=0,067$). У віці 12 місяців він був на рівні середніх показників вже у (50,0±6,6) % дітей, що отримували дотацію калію йодиду ($p_{\chi^2}=0,001$). У 2 роки (85,7±9,3) % дітей I групи, що спостерігалися в катамнезі, мали відповідний до віку психомоторний розвиток ($p_{\chi^2}=0,004$). У віці трьох років психомоторний розвиток відповідав віку у (92,8±6,8) % дітей I групи спостереження проти 27,7±10,5 % у групі порівняння ($p_{\chi^2}=0,001$).

КПР теж статистично відрізнявся у дітей 2-х груп спостереження віком 9 місяців. КПР дітей, що отримували дотацію йоду, складав 85,1±4,2 балів проти 81,5±2,4 балів у дітей групи порівняння ($p_u=0,050$). Діти у 12-місячному віці мали ще більшу різницю рівня КПР: 89,9±5,4 балів проти 84,9±4,5 балів у дітей II групи ($p_u=0,003$). Нормалізувався рівень КПР у дітей, що спостерігалися в катамнезі, у віці двох років: 90,1±2,2 балів проти 86,0±4,3 балів у дітей із групи контролю ($p_u=0,001$).

Контрольні дослідження довели позитивний вплив прийому препаратів калію йодиду на ЦНС обстежених дітей, причому позитивна динаміка неврологічної симптоматики спостерігалася навіть раніше, ніж вплив на ріст та розвиток дитини. Так у віці 6 місяців серед дітей I групи спостереження з достовірно меншою частотою спостерігалася періодичне зригування (3,5±2,4 %, $p_{\chi^2}=0,026$); м'язова гіпотонія (1,7±1,7 %, $p_{\chi^2}=0,048$); тремор підборіддя та кінцівок (21,1±5,3 %, $p_{\chi^2}=0,033$); позитивний симптом Грефе (5,2±2,9 %, $p_{\chi^2}=0,033$).

$p_{\chi^2}=0,038$); зниження сухожильних рефлексів ($5,2\pm 2,9\%$, $p_{\chi^2}=0,001$); знижений об'єм активних та пасивних рухів ($3,5\pm 2,4\%$, $p_{\chi^2}=0,003$).

У результаті дослідження було з'ясовано, що в структурі неврологічних порушень відновного періоду у віці 6 місяців, як і при первинному обстеженні, домінував синдром затримки статокінетичного, психічного та передмовленнєвого розвитку. У 9 місяців ознаки цього синдрому достовірно частіше виявлялися у дітей, які не отримували дотацію калію йодиду: у $32,7\pm 6,0\%$ випадків проти $14,0\pm 4,5\%$ випадків у групі, діти якої отримували йодну профілактику ($p_{\chi^2}=0,030$). У подальшому ця тенденція зберігалася: діти II групи у віці 12, 24 та 36 місяців мали клінічні прояви синдрому затримки статокінетичного, психічного та передмовленнєвого розвитку достовірно частіше, ніж діти основної групи.

Нормалізація тиреоїдного гормоногенезу у дітей, що отримували дотацію калію йодиду, супроводжувалася зниженням продукції кортизолу. У 9 місяців у дітей основної групи медіана кортизолу була статистично нижчою, ніж до лікування – $285,0$ нмоль/л проти $331,5$ нмоль/л ($p_u=0,000$), та у віці 6 місяців – $311,0$ нмоль/л ($p_u=0,007$). Статистичної значимості у віці 9 місяців набула різниця і між показниками дітей I та II груп спостереження. Так медіана кортизолу у дітей, які отримували дотацію калію йодиду склала $285,0$ нмоль/л проти $321,0$ нмоль/л у дітей групи порівняння ($p_u=0,040$). У 12 місяців медіана рівня кортизолу в I групі спостереження склала $267,0$ нмоль/л проти $346,0$ нмоль/л у II групі спостереження ($p_u=0,000$). У той час, як у I групі спостереження відбувалося поступове зниження рівню кортизолу, у дітей II групи спостереження, навпаки, рівень кортизолу поступово зростав із $297,5$ нмоль/л до $346,0$ нмоль/л ($p_u=0,000$). Крім того, в групі дітей, що отримували дотацію калію йодиду, розподіл значень показників кортизолу після лікування наближувався до параметричного, що є додатковим показником ефективності терапії.

Отже, дані статистичного аналізу демонструють наявність більш вираженого стресового стану у дітей, які не отримували дотацію калію йодиду та мали напружене функціонування ГТС.

При першому контрольному дослідженні у віці 6 місяців в основній групі спостерігалось статистичне зниження продукції серотоніну, у той час, як у групі порівняння рівень серотоніну в сироватці крові залишався практично стабільним: 196,8 нмоль/мл проти 201,7 нмоль/мл до початку лікування ($p_u=0,032$) в основній групі та 199,6 нмоль/мл проти 200,7 нмоль/мл у групі порівняння ($p_u=0,759$). Різниця між показниками груп спостереження була статистично значимою ($p_u=0,043$). У 9 місяців медіана рівню серотоніну в I групі продовжувала поступово знижуватися та складала 194,9 нмоль/мл проти 201,7 нмоль/мл ($p_u=0,003$) до початку лікування та проти 199,4 нмоль/мл у дітей II групи ($p_u=0,018$). У віці 12 місяців вперше було зафіксоване суттєве зниження концентрації серотоніну у дітей в групі порівняння: 179,7 нмоль/мл ($p_u=0,000$). Під час дослідження вдалося встановити, що продукція серотоніну залежала від функціонального стану ГТС, як на початку, так і в ході лікування препаратами калію йодиду. Кореляційний аналіз показав наявність зв'язку між рівнями ТТГ та серотоніну, який до дотації калію йодиду (при первинному обстеженні дітей у віці 3 місяців), був позитивним ($r=+0,328$, $p<0,05$), а у віці 12 місяців мав негативний характер ($r=-0,296$, $p<0,05$) як в цілому по вибірці, так і окремо в групах спостереження.

Отже, на початку дослідження були виявлені односпрямовані зміни ТТГ та серотоніну у бік підвищення у дітей раннього віку із порушеннями неврологічного статусу та нервово-психічного розвитку. Збільшення рівню ТТГ відображає напружений функціональний стан ГТС та, як відомо, є наслідком періодів гіпотироксинемії [137,161,200]. Остання може бути слідством недостатньої активності ЩЗ, гіпоталамусу та гіпофізу; підвищеними вимогами до тиреоїдного гормоногенезу, що в умовах недостатнього надходження йоду із продуктами харчування виснажує ЩЗ, а також наслідком недостатнього тиреоїдного забезпечення вагітності матері. Гіпотироксинемію, за думкою багатьох дослідників, слід вважати одним з головних чинників порушень формування структур нервової системи [161, 216, 223].

Підвищення концентрації серотоніну в сироватці крові, у дітей із клінічними проявами перинатального ураження нервової системи, вказує на активацію адаптаційних систем організму, спрямованих на запуск дендритного

розгалуження, активацію синаптогенезу та продовження формування нейрональних зв'язків. Можливо, саме таким чином організм дитини намагається компенсувати недостатність тиреоїдної регуляції вказаних процесів. На користь цієї думки свідчить той факт, що рівні серотоніну в дітей із порушеним неврологічним статусом є вищими за аналогічний показник дітей без ознак неврологічної патології. Після того, як за рахунок прийому калію йодиду в обстежених дітей вдалося нормалізувати тиреоїдний гормоногенез, покращувався функціональний стан ЦНС, знижувалася продукція кортизолу та, водночас, зменшувалася продукція серотоніну. Співвідношення між рівнями ТТГ та серотоніну набувало характеру, характерного для дорослої людини.

Таким чином, проведене дослідження продемонструвало високу частоту та виразність порушень фізичного, нервово-психічного розвитку та порушень адаптації дітей раннього віку. Одним із суттєвих факторів розвитку таких порушень є мінімальна тиреоїдна дисфункція. Тривалий прийом калію йодиду сприяв нормалізації функціонального стану ГТС, що проявляється статистично достовірним зниженням медіани ТТГ у дітей I групи із досягненням оптимальних для функціонування нервової системи значень у віці 12 місяців.

Завдяки нормалізації функціонального стану ГТС у I групі спостереження поступово відбувалося покращення фізичного та нервово-психічного розвитку, позитивні зміни у неврологічному статусі хворих, перш за все, за рахунок зменшення клінічних проявів синдрому затримки стато-кінетичного, психічного та передмовленнєвого розвитку ($p_{\chi^2}=0,030$).

Одночасно з покращенням гіпофізарно-тиреоїдного статусу відбувалася нормалізація адаптаційних можливостей, що відображалось у зниженні продукції кортизолу та серотоніну у дітей I групи.

Дані, отримані під час дослідження, свідчать про доцільність додаткового прийому препаратів калію йодиду дітьми раннього віку за умов наявності обтяженого перинатального анамнезу із відставанням у фізичному та нервово-психічному розвитку, порушеннями неврологічного статусу та процесів адаптації.

ВИСНОВКИ

Затримка фізичного, нервово-психічного розвитку та порушення адаптації дітей раннього віку є поширеною проблемою, особливо серед дітей із соціально-дезадаптованих родин. Незважаючи на чисельні дослідження, спрямовані на розробку методів профілактики та лікування, єдиних підходів до реабілітації таких дітей до цього часу не існує. Недостатня увага приділяється впливу корекції дисфункції ендокринної системи новонародженого, яка забезпечує регуляцію обмінних процесів в організмі дитини, що є особливо інтенсивними та пластичними у цей віковий період. Саме тому пошук ефективних, патогенетично обґрунтованих методів корекції порушень фізичного, нервово-психічного розвитку та дезадаптації у дітей раннього віку залишається актуальним.

1. У ході проведеного дослідження встановлено, що серед дітей, які надійшли на виховання до будинку дитини, 44,9 % мали відставання у фізичному розвитку, 95,7 % – затримку нервово-психічного розвитку, 94,1 % дітей мали зниження коефіцієнту нервово-психічного розвитку до 82 балів, переважно у вигляді синдрому затримки стато-кінетичного, психічного та передмовленнєвого розвитку, діагностовану у 49,2 % обстежених.

2. Встановлено, що у дітей із затримкою фізичного та нервово-психічного розвитку має місце недостатнє забезпечення йодом, про що свідчить знижена добова екскреції йоду (медіана 56,5 мкг/добу).

3. Визначено, що оптимальний рівень ТТГ (0,3-2,0 мОд/л) мали лише 28,8 % обстежених. У дітей із ознаками тиреоїдної недостатності рівень ТТГ зворотно корелює із КПР ($\rho = -0,436$, $p < 0,001$), та має прямий зв'язок із рівнем кортизолу ($\rho = 0,189$; $p < 0,05$) та серотоніну ($\rho = +0,772$, $p < 0,05$).

4. Збільшення продукції ТТГ найчастіше визначалося у дітей із низькою масою тіла (медіана ТТГ 4,3 мОд/л) та у дітей із синдромом затримки стато-кінетичного, психічного та передмовленнєвого розвитку (медіана ТТГ 3,5 мОд/л). Встановлено, що підвищення рівня ТТГ понад 4,0 мОд/л у дітей

раннього віку збільшувало шанси на виникнення порушень миміки та дрібної моторики (OR=8,04), зниження КПП<80 балів (OR=19,80), появи проявів синдрому затримки стато-кінетичного, психічного та передмовленнєвого розвитку (OR=8,31).

5. Підвищення йодного забезпечення за рахунок застосування препаратів калію йодиду в дозі 50 мкг на добу протягом 6 місяців дозволяло знизити рівень ТТГ до 1,96 мОд/л, що сприяло нормалізації показників фізичного розвитку в 92,3 % дітей, зменшенню частоти порушень нервово-психічного розвитку до 50,0 %, підвищенню рівню КПП до 91,6 балів, зниженню частоти неврологічної симптоматики до 28,9 %, зменшенню продукції кортизолу до 267,0 нмоль/л та серотоніну до 186,5 нмоль/мл.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У дітей раннього віку із уповільненими темпами фізичного та нервово-психічного розвитку, порушеннями адаптації та клінічними проявами перинатального ураження нервової системи доцільно проводити вивчення функціонального стану щитовидної залози шляхом визначення рівнів тиреотропного гормону гіпофізу та тироксину в сироватці крові.
2. При підвищенні рівню ТТГ понад 2,0 мОд/л, рекомендується призначення фармакологічних препаратів калію йодиду у вікових дозуваннях (50 мкг на добу) протягом 6 місяців із подальшим визначенням концентрації тиреотропіну в сироватці крові 1 раз на півроку.
3. Дітям з клінічними проявами синдрому затримки стато-кінетичного, психічного та передмовленнєвого розвитку рекомендується призначення фармакологічних препаратів калію йодиду у вікових дозуваннях (50 мкг на добу) протягом 6 місяців із подальшим проведенням вторинної йодопрофілактики відповідно до рекомендацій ВООЗ.
4. Дітям із відставанням у фізичному розвитку внаслідок затримки внутрішньоутробного розвитку до реабілітаційних комплексів рекомендується включення фармакологічних препаратів калію йодиду у вікових дозуваннях (50 мкг на добу) протягом 6 місяців.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абатуров А. Е. Микроэлементный баланс и противоинфекционная защита у детей // Абатуров А. Е. // Здоровье ребенка. – 2008. – № 1. – С. 47–50.
2. Багацкая Н.В. Прогностическое значение факторов риска формирования диффузного нетоксического зоба у детей и подростков, проживающих в условиях легкого йододефицита / Н.В. Багацкая, Е.И. Плехова, Л.И. Глотка [и др.] // Український журнал дитячої ендокринології. – 2014. – № 2(10). – С. 33-37.
3. Бадалян Л.О. Детская неврология / Л.О. Бадалян – М.: МЕДпресс-информ; 2010. – 608 с.
4. Балаболкин М.И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство) / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 752 с.
5. Балаболкин М.И. Фундаментальная и клиническая тиреодология / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская. – М.: Медицина, 2007. – 816 с.
6. Бережанская С.Б. Состояние щитовидной железы у детей раннего возраста, перенесших церебральную гипоксию-ишемию / С.Б. Бережанская, З.И. Малиненко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – № 5. – С. 51-55.
7. Бережной В.В. Интеллект ребенка и йодный дефицит: механизмы негативного влияния и пути профилактики / В.В. Бережной, М.Е. Маменко // Международный эндокринологический журнал. – 2014. – № 6 (62). – С. 41-45.
8. Бобик Ю.Ю. Перебіг гестаційного процесу та раннього неонатального періоду в умовах природної йодної недостатності / Ю.Ю. Бобик // Буковинський медичний вісник. – 2008. – Т. 12. - № 4. - С. 7-10.

9. Большова О.В. Застосування йодомарину у комплексному лікуванні дифузного гіпотиреоїдного зобу у дітей та підлітків / О.В. Большова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – № 4. – С. 109.
10. Бондаренко Л.А. Изменение структуры и функции щитовидной железы в условиях экспериментального гипопинеализма / Л.А. Бондаренко, Л.Ю. Сергиенко, Н.Н. Сотник [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 2. – С. 32-35.
11. Бруно де Бенуа. Устранение дефицита йода – одна из ключевых задач здравоохранения [электронный ресурс] / Бруно де Бенуа, О.В. Швец // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – № 6 (38). – Режим доступа к журн.: www.mif-ua.com.
12. Герасимов Г.А. Решенные и нерешенные проблемы профилактики йоддефицитных заболеваний / Г.А. Герасимов, М. Циммерманн // Проблемы эндокринологии. – 2007. – № 6 (53). – С. 31-39.
13. Герзанич С.О. Скринінг перинатальних ускладнень в умовах йодного дефіциту / С.О. Герзанич // ПАГ. – 2010. - № 2. – С. 70-73.
14. Герзанич С.О. Перинатальні аспекти йододефіцитних станів (патогенез) прогнозування, профілактика і лікування ускладнень). – Автореф. дис. д.мед.н.: 14.01.01/ Герзанич Святослав Омелянович. – К., 2011. – 34 с.
15. Горленко О.М. Екологічно зумовлені дефіцитні стани у дітей в умовах ендемічної зони та шляхи їх корекції / О.М. Горленко, О.Ю. Александров // Современная педиатрия. – 2008. – № 5 (22). – С. 85–90.
16. Дедов И.И. Профилактика и лечение йоддефицитных заболеваний в группах повышенного риска: [пособие для врачей] / И.И. Дедов. - М.: Медицина, 2004. – 262 с.
17. Дедов И.И. Руководство по детской эндокринологии / И.И. Дедов, В.А. Петеркова. – М.: Универсум Паблишинг, 2006. – 595 с.
18. Добряков И.В. Перинатальная психология / И.В. Добряков. – СПб: Питер, 2010. – 250 с.

19. Евтушенко С.К. Цераксон как эффективный нейропротектор в лечении и реабилитации детей первого года жизни с органическими поражениями ЦНС / С.К. Евтушенко, Н.В. Яновская // Международный неврологический журнал. – 2007. – № 3 (13). – С. 21–25.
20. Єрохіна О.І. Особливості фізичного, інтелектуального розвитку та психоемоційного стану дітей, що постійно мешкають в регіоні легкої йодної ендемії / О.І. Єрохіна // Современная педиатрия. – 2008. – № 3. – С. 18–22.
21. Зайцев В.М. Прикладная медицинская статистика: Учебное пособие / В.М. Зайцев, В.Г. Лифляндский, В.И. Маринкин. – [2-е изд.] – СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2006. – 432 с.
22. Захарова И.Н. Дефицит витаминов и минералов у детей и их коррекция / И.Н. Захарова, Е.В. Скоробогатова, Е.Г. Обночная, Н.А. Коровина // Педиатрия. – 2007. - № 3. – С 112-118.
23. Зелінська Н.Б. Регіональна модель профілактики йодного дефіциту / Н.Б.Зелінська, О.А. Труш, М.Є. Маменко [та ін.] // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2009. – № 2. – С. 17-23.
24. Зелінська Н.Б. Стан надання спеціалізованої допомоги дітям з ендокринною патологією в Україні у 2012 році та перспективи її розвитку / Н.Б. Зелінська, А.В. Терещенко, Н.П. Руденко // Український журнал дитячої ендокринології. – 2013. – №3. – С. 31-39.
25. Зосин И. Значение скрининга для выявления субклинических нарушений функции щитовидной железы / И. Зосин // Международный эндокринологический журнал. – 2009. – № 1 (19). – С. 33-45.
26. Іванова Л.О Львівська модель подолання йододефіциту на обласному рівні / Л.О. Іванова. Труш. – Київ, 2007. – 103 с.
27. Калагина Л.С. Клиническое значение определения показателей кортизола в сыворотке крови (обзор литературы) / Л.С. Калагина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 2. – С. 23-25.

28. Караченцев Ю.И. Тенденции развития эндокринологии в Украине за 2009-2013 г.г. / Ю.И. Караченцев, А.Н. Беловол, В.В. Лазоришинец [и др.] // Журнал НАМН України. – 2014. – Т. 20, № 3. – С. 331-337.
29. Касаткина Э.П. Эффективность йодной профилактики в России: пути оптимизации / Э.П. Касаткина, Л.Н. Самсонова // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55. - № 1. – С. 8-11.
30. Качан В.И. Стратегия устранения йодного дефицита в республике Беларусь: оценка результатов 10 летней работы / В.И. Качан, Т.В. Мохорт, Н.Д. Коломиец [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. - 2010. – Т. 6, № 3. – С. 30-34.
31. Квашніна Л.В. Донозологічна профілактика та лікування зоба у дітей / Л.В. Квашніна, Н.Б. Зелінська, М.Є. Маменко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2009. – № 5. – С. 34-35.
32. Квашніна Л.В. Епідеміологія дефіциту йоду та заліза у дітей / Л.В. Квашніна, М.Є. Маменко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2009. – № 5. – С. 35-36.
33. Квашніна Л.В. Мікро– та макроелементний гомеостаз і проблеми дисмікроелементозів в дитячому віці / Л.В. Квашніна, В.П. Родіонов, В.В. Рачковська // Перинатологія та педіатрія. – 2008. – № 3. – С. 91–96.
34. Кириллова Л.Г. Опыт применения нейровитана у матерей детей, находящихся на грудном вскармливании с пре- и перинатальной патологией нервной системы / Л.Г. Кириллова // // Международный неврологический журнал. – 2010. – № 7 (37). – С. 87–94.
35. Кияев А.В. Заболевания щитовидной железы у детей и подростков в йододефицитном регионе (эпидемиология, дифференциальная диагностика, терапевтическая тактика): автореф. дис. на соискание науч. степени доктора мед. наук: спец. 14.00.03 «Эндокринология» / А.В. Кияев. – Москва, 2008. – 46 с.
36. Кияев А.В. Распространенность заболеваний щитовидной железы у детей и подростков в йододефицитном регионе / А.В. Кияев, Л.И. Савельев,

- Л.Ю. Герасимова [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2007. – № 2. – С. 33-38.
37. Кияев А.В. Референтные интервалы тиреотропного гормона у детей и подростков / А.В.Кияев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2007. – № 4. – С. 42-43.
 38. Клименко Т. М. Клинико-морфологические корреляты функции эпифиза мозга у недоношенных новорожденных / Т. М. Клименко, Т.М. Кварацхелия, Г.И. Губина-Вакулик // Здоровье ребенка. – 2008. – № 3 (12). – С. 108-112.
 39. Клінічний протокол медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років. – Наказ МОЗ України від 31.03.2008 № 149 / МОЗ України. – Київ, 2008. – 45 с. – (Нормативний документ МОЗ України).
 40. Козловська Г.В. «ГНОМ». Методичний посібник / Г.В. Козловська // М., 2007. – 152 с.
 41. Ковязина Н.А. Оценка достоверности и повышение информативности лабораторных результатов (разбор лабораторного случая исследования показателей функции щитовидной железы) / Н.А. Ковязина, Н.А. Алхутова, Н.Н. Зюбина [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2014. – Т. 10, № 2. – С. 49-56.
 42. Колгушкина Т.Н. Основы перинатологии / Т.Н. Колгушкина // Москва: МИА. – 2007. – 311 с.
 43. Коренєв М.М. Медико-психологічні та соціальні проблеми дітей-сиріт / М.М. Коренєв, І.С. Лебець, Р.О. Моїсеєнко // К.: Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України. 2003. – 239 с.
 44. Кравченко В.І. Йододефіцит триває — здоров'я населення погіршується // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2008. — № 6 (18). — С. 9-18.
 45. Кравченко В.І. Вивчення йодної забезпеченості жінок та дітей центрального регіону України / В.І. Кравченко, Л.А. Ткачук, М.В. Власенко [та ін.] // Ендокринологія. – 2007. – Т. 12, № 2. – С. 192–200.

46. Кравчун Н.А. Гипотиреоз: эпидемиология, диагностика, опыт лечения / Н.А. Кравчун, И.В. Чернявская // Проблемы эндокринной патологии. – 2011.- № 3. – С. 27-34.
47. Кравчун Н.А. Особенности функционирования щитовидной железы беременной и ее плода (обзор литературы) / Н.А. Кравчун, А.В. Казаков, И.П. Романова и др. // Проблеми ендокринної патології. – 2010. - № 3. – С. 122-126.
48. Кубалова С.В. Коррекция йодной недостаточности у детей 1-го года жизни / С.В. Кубалова, Р.Б. Цаллагова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2007. - № 4. – С. 83-87.
49. Курмачева Н.А. Особенности состояния новорожденных в зависимости от пренатального йодного обеспечения / Н.А. Курмачева, Ю.В. Наумова, И.Е. Рогожина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7. - № 1. – С. 49-52.
50. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич – К.: Морион, 2001. – 394 с.
51. Лещенко Р.И. Роль йододефицита в адаптации новорожденных / Р.И. Лещенко // Здоровье ребенка. – 2007. – № 3. – С. 49–52.
52. Лобода А.М. Мікроелементні порушення у дітей / А.М. Лобода // Сучасна педіатрія. – 2009. – № 1. – С. 89–92.
53. Лобода А.М. Вміст кортизолу у сироватці крові новонароджених із порушенням функції нирок на тлі асфіксії / А.М. Лобода, В.Е. Маркевич // Сучасна педіатрія. – 2012. – № 8(48). – С. 145–147.
54. Логинова И.А. Онтогенетические аспекты функции щитовидной железы / И.А. Логинова // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2009. - № 4(04). – С. 106-114.
55. Лычкова А.Э. Нервная регуляция функции щитовидной железы / А.Э. Лычкова // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2013. – № 6. – С. 49-55.

56. Майданник В.Г. Нові нормативи фізичного розвитку дітей, розроблені експертами ВООЗ / В.Г.Майданник // ПАГ. – 2008. – № 2. – С. 5–11.
57. Макарова Е.А. Формализация в перинатальной неврологии / Е.А Макарова, Е.Е. Шунько, В.Ю. Мартынюк // Перинатология и педиатрия. – 2007. - № 4 (32). – С. 35-44.
58. Маменко М.Є. Гіпертиротропінемія новонароджених як індикатор йодного дефіциту в регіоні / М.Є. Маменко, О.І. Єрохіна, Н.А. Бєлих та ін. // ПАГ. – 2009. - № 5. – С.57.
59. Маменко М.Є. Йододефіцитні захворювання у дітей на сході України / М.Є. Маменко // Современная педиатрия. – 2008. - № 3. – С. 22-25.
60. Маменко М.Є. Прогнозування розвитку ендемічного зоба та вузлової патології у дітей в межах медико-соціального моніторингу їх здоров'я / М.Є. Маменко, О.І. Єрохіна // Український журнал лабораторної та клінічної медицини. – 2008. – Т. 3, № 4. – С. 76–80.
61. Маменко М.Є. Вплив хронічної інтоксикації сполуками важких металів на формування йододефіцитних та залізодефіцитних станів / М. Є. Маменко // Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можєєва. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 116–119.
62. Маменко М.Є. Ендокринні дизраптори та їх вплив на формування тиреоїдної патології у дітей / М. Є. Маменко // Ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2008. – № 4. – С. 34–40.
63. Маменко М.Є. Йододефіцитні захворювання: проблеми досягнення лікувального комплаєнсу / М. Є. Маменко // Перинатологія та педіатрія. – 2008. - № 4. – С. 45–49.
64. Маменко М.Є. Поєднаний дефіцит йоду та заліза у дітей молодшого шкільного віку / М.Є. Маменко // Сучасна педіатрія. – 2008. – № 5 (22). – С. 78–81.
65. Маменко М.Є. Вікові та статеві особливості формування тиреоїдної патології у дітей / М.Є. Маменко, О.І. Єрохіна // ПАГ. – 2008. – № 6. – С. 30–35.

66. Маменко М.Є. Методи корекції йодного дефіциту: порівняльний аналіз ефективності / М.Є. Маменко // Здоровье ребенка. – 2009. № 1. – С. 47–51.
67. Маменко М.Є. Епідеміологія дефіциту йоду та заліза у дітей-мешканців Луганської області / М.Є. Маменко // Перинатологія та педіатрія. – 2009. – № 1. – С. 62–65.
68. Маменко М.Є. Динаміка тиреоїдних об'ємів під час лікування дифузного нетоксичного зоба у дітей / М.Є. Маменко // Педіатрія. – 2011. - № 3. – С. 49-53.
69. Маменко М.Е. Йодный дефицит и йоддефицитные заболевания: стоит ли ставить знак равенства? / М.Е. Маменко // Дитячий лікар. - 2012. - № 3-4 (16-17). – С. 5-13.
70. Маменко М.Є. Йодний дефіцит та зобогени оточуючого середовища у формуванні тиреоїдної патології у дітей промислового регіону / М.Є. Маменко, Н.А. Бєлих // Современная педиатрия. – 2011. – № 3 (37). – С. 160-164.
71. Маменко М.Є. Клінічні рекомендації з діагностики, лікування та профілактики йододефіцитних захворювань у дітей / М.Є. Маменко, Н.А. Бєлих. – К., 2014. – 31 с.
72. Маменко М.Є. Сучасні підходи до профілактики йододефіцитних захворювань у дітей раннього віку (Частина I) / М.Є. Маменко, Н.А. Бєлих // Здоровье ребенка. – 2012. – № 2 (37). – С. 71-76.
73. Маменко М.Є. Сучасні підходи до профілактики йододефіцитних захворювань у дітей раннього віку (Частина II) / М.Є. Маменко, Н.А. Бєлих // Здоровье ребенка. – 2012. – № 3 (38). – С. 77-80.
74. Мартинюк В.Ю. Основи соціальної педіатрії навчально-методичний посібник: у 2-х т. / В.Ю. Мартинюк // Київ.: ФОП Верес О І, 2016. – 480 с.
75. Мартинюк В.Ю. Сучасні технології в діагностиці, лікуванні та реабілітації новонароджених та дітей раннього віку з ушкодженнями нервової системи / В.Ю. Мартинюк, Л.О. Панасюк, Р.В. Богуш // Сучасна педіатрія. – 2006. – № 3 (12). – С. 208–210.

76. Мартинюк В.Ю. Класифікація уражень нервової системи у дітей та підлітків методичний посібник / В.Ю. Мартинюк // Київ.: Фенікс, 2001. – 190 с.
77. Марушко Ю.В. Значення мікроелементів і змін вмісту окремих мікроелементів для клінічної практики / Ю.В. Марушко // Здоров'є України. – 2009. - № 4/1. – С. 40-41.
78. Марушко Ю.В. Мікроелементи та стан здоров'я у дітей / Ю.В. Марушко, О.О. Лісоченко // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2008. – № 2. – С. 28–31.
79. Миронюк Н.І. Оцінка йодної забезпеченості новонароджених за результатами скринінгу на тиреоїдний гормон у районах Львівської області / Н.І. Миронюк, В.І. Кравченко, І.В. Горбачевська // Український медичний часопис. – 2007. - № 3 (59). – С. 112-116.
80. Михайленко С.М. Визначення вмісту серотоніну в плазмі крові донорів плазми / С.М. Михайленко, С.В. Видиборець // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2011. – № 1 (6). – С. 139-141.
81. Михеева И.Г. Содержание серотонина в сыворотке крови новорожденных детей с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС / И.Г. Михеева, Е.Н. Рюкерт // Педиатрия. – 2008. – № 1(87). – С. 4-45.
82. Моїсеєнко Р. О. Актуальні питання охорони материнства і дитинства в Україні / Р.О. Моїсеєнко // Сучасна педіатрія. – 2008. – № 5. – С. 8–14.
83. Наумова Ю.В. Состояние здоровья беременных женщин и новорожденных в зависимости от качества йодной профилактики / Ю.В. Наумова, Н.А. Курмачева, И.Е. Рогожина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 535-540.
84. Невірковець А.А. Діагностичне і прогностичне значення визначенню вмісту вільного гістаміну та вільного серотоніну в плазмі крові новонароджених з перинатальним і гіпоксичними ушкодженнями центральної нервової системи / А.А. Невірковець // Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених. – 2005. – № 7. – С. 50.

85. Нетребенко О.К. Питание детей раннего возраста / О.К. Нетребенко // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 5. – С. 73-80.
86. Отчет о проведении международного круглого стола и пресс-конференция «Как достичь устранения йоддефицитных заболеваний в России: проблемы и решения» // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2008. – Т. 4, № 3. – С. 3-7.
87. Очерки клинической эндокринологии / [Ю.И. Караченцев, А.В. Казаков, Н.А. Кравчун, И.М. Ильина]. – Харьков: Шумаго-График, 2011. – 600 с.
88. Паньків В.І. Ендемічний зоб (йододефіцитні захворювання) [електронний ресурс] / В.І. Паньків // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2012. – № 7 (47). - Режим доступу до журн.: [www.mif-ua.com / archive / article / 34905](http://www.mif-ua.com/archive/article/34905).
89. Паньків В.І. Йодомарин у профілактиці та лікуванні ендемічного зоба в районах з йодною недостатністю / В.І. Паньків // Здоров'я ребенка. – 2006. – № 2. – С. 104–107.
90. Паньків В.І. Поширеність патології щитоподібної залози в йододефіцитних районах Західної України / В.І. Паньків // Ендокринологія. – 2006. – № 1 (11). – С. 134–137.
91. Паньків В.І. Практична тиреоїдологія / В.І. Паньків. – Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2011. – 224 с.
92. Пеньков А.Ю. Характеристика екскреції катехоламінів із добовою сечею у дітей дошкільного віку з депривацією / А. Ю. Пеньков, Н. І. Макєєва, О. О. Ріга // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2014. – № 1 (46). – С. 59–64.
93. Пилипенко В.М. Уроджений гіпотиреоз: сучасні погляди на стару проблему / В.М. Пилипенко // Ендокринологія. – 2008. – № 1 (13). – С. 151-162.
94. Пирогова В.Г. Вивчення йодного забезпечення дитячого і жіночого населення Закарпатської області / В.Г. Пирогова, О.М. Крафчик, О.А. Труш, В.І. Кравченко // Ендокринологія. – 2010. – Т. 15. – № 1. – С. 52-61.

95. Прилуцкий А.С. Частота заболеваний щитовидной железы в Донецком регионе / А.С. Прилуцкий, В.П. Касярум, А.А. Бахтиярова [и др.] // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2009. — № 3 (21). — С. 12-15.
96. Приступюк О.М. Лікування нетоксичного зоба йодидами / О.М. Приступюк, Абу Аяш І., М.О. Приступюк // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. — 2007. — № 1. — С. 75–77.
97. Приступюк О.М., Дифузний нетоксичний зоб: класифікація, діагностика, профілактика та лікування / О. М. Приступюк, Абу Аяш Ібрагім Махмуд Юніс, О.Я. Гиравенко // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. — 2007. — № 3. — С. 46–49.
98. Протоколи лікування дітей за спеціальністю «Педіатрія»: наказ МОЗ України № 9 від 10.01.2005 р. / Збірник нормативно–правових документів з охорони здоров'я. — 2005. — № 1 (48). — С. 73–75. — (Нормативний документ МОЗ України).
99. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю “Дитяча ендокринологія”: наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р. / МОЗ України.— Київ, 2006. — 88 с. — (Нормативний документ МОЗ України).
100. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва // М.: МедиаСфера. - 2012. — 312 с.
101. Резнікова А.Л. Проблема ендемічного зобу у дітей на сході України/ А.Л. Резнікова, М.Є. Маменко, В.І. Ткаченко // Вісник наукових досліджень. — 2007. — № 2 (47). — С. 36-37
102. Резнікова А.Л. Результати скринінгової програми обстеження дітей та підлітків Луганської області з визначенням рівня йодної ендемії / А.Л. Резнікова, М.Є. Маменко, О.І. Єрохіна [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2007. — № 4. — С. 137.
103. Рекомендації до моніторингу регіональних програм йодної профілактики в Україні: методичні рекомендації. — К., 2008. — 44 с.

104. Родионова О.Н. Особенности нарушений нейрогуморальной регуляции, цитокинового и тиреоидного статуса у больных с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта / О.Н. Родионова, Н.В. Трубина, Э.Ю. Реутова [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2009. - № 11 (1). – С. 51-56.
105. Самсонова Л.Н. Нормативы уровня тиреотропного гормона в крови: современное состояние проблемы / Л.Н. Самсонова, Э.П. Касаткина // Проблемы эндокринологии. – 2007. – Т. 53, № 6. – С. 40–42.
106. Свиридонова М.А. Дефицит йода, формирование и развитие организма / М.А. Свиридонова // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2014. – Т. 10, № 1. – С. 9-20.
107. Сорокман Т.В. Субклінічний гіпотиреоз (термінологія, діагностика, лікування) / Т.В. Сорокман, М.Г. Гінгуляк, В.О. Пікузо // Здоровье ребенка. – 2008. – № 2. – С. 124–127.
108. Сорокман Т.В. Йоддефіцитні захворювання. Частина I / Т.В. Сорокман, М.О. Соломатіна, Л.В. Оршак // Здоровье ребенка. – 2007. – № 6 (9). - С. 78-81.
109. Сорокман Т.В. Оцінка розвитку дітей, які мешкають у йоддефіцитному регіоні. Частина II / Т.В. Сорокман, Л.В. Швигар, Л.В. Оршак // Здоровье ребенка. – 2008. – № 1(10). - С. 83 – 85.
110. Стан здоров'я дітей 0-17 років в Україні та надання їм медичної допомоги за 2009 рік. Статистично-аналітичний довідник МОЗ. – К.: Поліум, 2010. – 214 с.
111. Тананакіна Н.В. Йодна профілактика та рівень інформованості вагітних жінок південно-східного регіону України щодо попередження йодозалежних захворювань / Н.В. Тананакіна, В.І. Кравченко, О.В. Белкіна [та ін.] // Перинатологія та педіатрія. – 2009. - № 3 (39). – С. 39-43.
112. Тананакіна Н.В. Взаємозв'язок між вмістом йоду в грудному молоці і йодною профілактикою у жінок південно-східного регіону України / Н.В. Тананакіна, В.І. Кравченко, В.Н. Корзун // Ендокринологія. – 2010. – Т.15 № 1. – С. 44-51.

113. Ткаченко С.К. Проблеми і перспективи застосування мікроелементів у педіатричній практиці / С.К. Ткаченко, А.П. Юрцева, І.С. Недоступ // Сучасна педіатрія. – 2008. – № 5. – С. 74–77.
114. Токарчук Н.И. Адаптационные особенности у детей первого года жизни с белково-энергетической недостаточностью / Н.И. Токарчук, И.В. Чигирь // Universum: Медицина и фармакология: электронный научный журнал – 2014. – № 3 (2). – Режим доступа до журн.: URL: <http://7universum.com/ru/med/arhive/item/982>.
115. Траверсе Г.М. Особенности адаптации новорожденных в зависимости от уровня йода в пищевом рационе матери / Г.М. Траверсе, Ю.А. Вовок, Анис Аллаги, М.О. Траверсе // Репродуктивное здоровье женщины. – 2008. – № 2 (36). – С. 76-78.
116. Тронько М.Д. Рациональна діагностика та лікування ендокринних захворювань у дітей та підлітків / М.Д. Тронько, О.В. Большова. – К.: Доктор-Медіа, 2008. – 380 с.
117. Трошина Е.А. Диффузный эутиреоидный зоб. Алгоритм лечения и профилактики препаратами йода. Лекция / Е.А. Трошина // Проблемы эндокринологии. – 2014. – № 5. – С. 49-56.
118. Трошина Е.А. Профилактика заболеваний, связанных с дефицитом йода в группах высокого риска их развития / Е.А. Трошина // Педиатрическая фармакология. – 2010. – Т. 7, № 3. – С. 46-50.
119. Трошина Е.А. Заболевания, связанные с дефицитом йода: уроки истории и время принятия решений / Е.А. Трошина // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 1. – С. 60-65.
120. Ульбашева А.С. Особенности нервно-психического развития и функции щитовидной железы у детей первых 3-х лет жизни при отсутствии йодной дотации // А.С. Ульбашева, Р.А. Жетишев // Вопросы практической педиатрии. – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 20-22.
121. Фадеев В.В. Клинические рекомендации. По материалам клинических рекомендаций по субклиническому гипотиреозу Европейской Тиреоидной

- Ассоциации 2013 года [электронный ресурс] / В.В. Фадеев. - Режим доступа к журн.: [kthyronet.rusmedserv.rekomendatsii / spetsialistam / klinicheskie – rekomendatsii / diagnostika-lechenie-subklinicheskogo-gipotireoza](http://kthyronet.rusmedserv.rekomendatsii/spetsialistam/klinicheskie-rekomendatsii/diagnostika-lechenie-subklinicheskogo-gipotireoza).
122. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Европейской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению субклинического гипотиреоза у беременных женщин и детей / В.В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2014. – Т. 10, № 3. – С. 20-26.
 123. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – М.: „Медиасфера”. – 1998. – 352 с.
 124. Халафьян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных [учебник] / А.А. Халафьян. – Москва: Бином, 2007. – 512 с.
 125. Хорошкина Л.А. Применение Актовегина у новорожденных и детей грудного возраста с перинатальными поражениями центральной нервной системы // Л.А. Хорошкина, В.В. Дулинец // Детская больница. – 2011. – № 4. – С. 61-64.
 126. Чекотун Т.В. Особливості функціонування гіпофізарно-тиреоїдної системи у недоношених новонароджених з гіпоглікемією в ранньому неонатальному періоді / Т.В. Чекотун, О.С. Рубіна // Перинатология и педиатрия. – 2007. – № 1 (29). – С. 32-34.
 127. Чернобров А.Д. Динаміка захворюваності населення України на тиреоїдину патологію у 2000-2009 роках / А.Д. Чернобров // Ендокринологія. – 2010. – Т. 15, № 2. – С. 350-351.
 128. Шарова Т.В. Прогнозирование развития эндемического зоба у детей / Т.В. Шарова, Е.С. Филиппов // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – № 2. – С. 49-52.
 129. Швейкина В.П. Первый опыт применения цитиколина (Цераксона) при гипоксически-ишемическом поражении головного мозга у недоношенных детей // Сб. науч. стат. «Соц. педиатрия и реабилиталогия». Киев. – 2007. – С. 155-159.

130. Щеплягина Л.А. Йодная профилактика у детей: что должен знать педиатр? / Л.А. Щеплягина, В.М. Чернов, С.И. Долбова // Вопросы практической педиатрии. – 2009. – Т. 4, №. 2. – С. 94-96.
131. Щеплягина Л.А. Препараты йода в укреплении здоровья детей [электронный ресурс] // Consilium Medicum, Педиатрия. – 2010. – № .1. - Режим доступа к журн.: <http://con-med.ru/magazines/pediatrics/pediatrics-01-2010>.
132. Єрман М. Нефрологія дитячого віку / М. Єрман // СПб.: СпецЛит. – 2010 г. – 688 с.
133. Юлиш Е.И. Состояние здоровья детей домов ребенка / Е.И. Юлиш, И.В. Балычевцева, В.Б. Висягин // Здоровье ребенка. – 2010 . – №. 5(26) . – С. 56-62.
134. Яковлева Л.П. Досвід Бобат терапії в українському центрі реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи МОЗ України / Л.П. Яковлева, С.Й. Омелянчик, В.Ю. Мартинюк // Український вісник психоневрології. – 2012 . – №. 20(3) . – С. 155-156.
135. Abe H Prenatal psychological stress causes higher emotionality, depression-like behavior, and elevated activity in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis / N Hidaka, C. Kawagoe, K Odagiri // Neurosci Res – 2007. – Vol. 59(2). – P. 145–511.
136. Amarra M.S. Effect of iodine status and other nutritional factors on psychomotor and cognitive performance of Filipino schoolchildren / M.S. Amarra, D.C. Bongga, L. Pen~ ano-Ho // Food Nutr Bull – 2007. – Vol. 28. – P.47–54.
137. Anderson M. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusion and recommendations of the technical Consultations / M. Anderson, B. de Benoist, F. Delange, J. Zupan // Publ. Health Nutr. – 2007. – Vol. 10 (12). - P. 1606-1611.
138. Anderson M. Epidemiology of iodine deficiency salt iodisation and iodine status / M. Anderson, B. de Benoist, L. Rogers // Best Pract Res Clin Endocrinol. Metabol. – 2010. - Vol. 24, № 1. – P. 1.

139. Andersson M. Global iodine status in 2011 and trends over the past decade / M. Andersson, V. Karumbunathan, M.B. Zimmermann // Journal of Nutrition. – 2012. – Vol. 142, № 4. – P. 744-750.
140. Anderson G. Platelet serotonin in newborns and infants: ontogeny, heritability and effect of in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors / G Anderson, K. Czarkowski // Pediatric Research. – 2006. – P.418–422.
141. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination: a guide for programmer managers. – [3rd ed.]. – Geneva, WHO/ Euro/ NUT/, 2007. – P. 1–98.
142. Azizi F. Iodine nutrition in pregnancy and lactation in Iran. / F. Azizi // Public Health Nutr. – 2007. – Vol. 10. – P. 1596–1599.
143. Azizi F. Breastfeeding and maternal and infant iodine nutrition / Azizi F., Smyth P. // Clin Endocrinol. – 2009. – Vol. 70(5). P. 803-809.
144. Bayley N. Scales of Infant Development / N. Bayley // The Psychological Corporation, San Antonio, Tex, USA, 3d edition, 2008.
145. Baram T. Fragmentation and unpredictability of early-life experience in mental disorders / E. Davis, A. Obenaus, C. Sandman, S Small // Am J Psychiatry. – 2012. Vol. 169(9). – P. 907-911.
146. de Benoist B. Iodine deficiency in 2007: Global progress since 2003 / B. de Benoist, E. McLean, M. Andersson, L. Rogers // Food and Nutrition Bulletin. – 2008. – Vol. 29(3). – P. 195-202.
147. *Beth Azar*. The bond between mother and child [Электронный ресурс] /Beth Azar// Режим электронного доступа:
HYPERLIN"<http://www.thelizlibrary.org/liz/%20%20APA-Monitor-attachment.html>"html
148. Berbel P. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation / P. Berbel, J.L. Mestre, A. Santamaria, A. [et al.] // Thyroid – 2009. – Vol. 19. – P. 511–519.

149. Berti C. Critical issues in setting micronutrient recommendations for pregnant women: an insightmcn / C. Berti, T. Decsi, F. Dykes [et al.] / *Maternal and Child Nutrition*. – 2010. - № 6. – P. – 1-23.
150. Biondi B. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction / B. Biondi, D.S. Cooper // *Endocr Rev* – 2008. – Vol. 29. P. 76–131.
151. Boric M. Iodine supplementation in pregnancy / M. Boric, J. Stanicic, N. Dabelic [et al.] // *Acta Clin Croat*. – 2009. Vol. 48. – P. 469-473.
152. Brantsæter A.L. Risk of Suboptimal Iodine Intake in Pregnant Norwegian Women / A.L. Brantsæter, M. H. Abel, M.H Helle, M. Meltzer // *Nutrients*. – 2013. – Vol. 5. P. 424-440.
153. Burgess J.R. A case for universal salt iodization to correct iodine deficiency in pregnancy: another salutary lesson from Tasmania / J.R. Burgess, J.A. Seal, G.M. Stilwell [et al] // *Medical Journal of Australia* – 2007. – Vol. 186. P. 574-576.
154. Caldwell K.L. Iodine status of the U.S. population, National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004 / K.L. Caldwell, G.A. Miller, R.Y. Wang, [et al.] // *Thyroid*. – 2008. – Vol. 18 (11). – P. 1207–1214.
155. Charlton H.R. Poor iodine status and knowledge related to iodine on the eve of mandatory iodine fortification in Australia / K.E. Charlton, H.R. Yeatman, F. Houweling // *Asia Pac. J. Clin. Nutr*. – 2010. – Vol. – 19. - № 2. – P. 250-255.
156. Chen X.X. Diagnosis and treatment of subclinical hypothyroidism detected by neonatal screening / X.X. Chen, Y.F. Qin, X.L. Zhou [et al.] // *World J Pediatr*. – 2011. – Vol. 7(4). – P. 350-354.
157. Chevrier J. Maternal Thyroid Function during the Second Half of Pregnancy and Child Neurodevelopment at 6, 12, 24, and 60 Months of Age / J. Chevrier, K.G. Harley, K. Kogut [et al.] // *Journal of Thyroid Research*. – 2011. – Volum 2011. Article, 13 pages. Режим доступа: [http:// www. hindawi. com/journals/jtr/2011/426427/abs](http://www.hindawi.com/journals/jtr/2011/426427/abs).
158. Costeira, M.J. Parameters of thyroid function throughout and after pregnancy in an iodine deficient population / M.J. Costeira, P. Oliveira, S. Ares // *Thyroid*. – 2010. – Vol. 20. P. 995–1001.

159. Costeira, M.J. Psychomotor Development of Children from an Iodine-Deficient Region / M.J. Costeira, P. Oliveira, N.C. Santos [et al.] // J Pediatr. – 2011. – Vol. 159. P. 447-53.
160. Gietka-Czernel G. Iodine status of pregnant women from central Poland ten years after introduction of iodine prophylaxis programmer / M. Gietka-Czernel, M. Dębska, P. Kretowicz [et al.] // Pol J Endocrinol. – 2010. – Vol. 61 (6). – P. 646–651.
161. de Benoist B. Iodine deficiency in 2007: global progress since 2003 /B. de Benoist, E. McLean, M. Andersson, L.Rogers // Food Nutr Bull. – 2008. – Vol. 29. P. 195–202.
162. Delahunty C. Levels of Neonatal Thyroid Hormone in Preterm Infants and Neurodevelopmental Outcome at 5 Years: Millennium Cohort Study / C. Delahunty, S. Falconer, R. Hume [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2010. – Vol. 95. – P. 4898–4908.
163. Delange F. Iodine deficiency as a cause of brain damage / F. Delange // Postgrad. Med. J. 2010. – Vol. 77. – P. 217–220.
164. Desai P. Thyroid Function in Children / M.P. Desai // Supplement To Jap. – 2011. – Vol. 59. – P. 35-59.
165. Dorey C.M. Reference values for spot urinary iodine concentrations in iodine-sufficient newborns using a new pad collection method / C.M. Dorey, M.B. Zimmermann // Thyroid. – 2008. – Vol. 18. – P. 347–352.
166. Ekweagwu E. The role of micronutrients in child health: A review of the literature / E. Ekweagwu, A. E. Agwu, E. Madukwe [et al]. // Academic Journals. – 2008. - Vol. 7 (21). – P. 3804-3810.
167. Fiengold S.B. Neonatal Thyroid Function / S.B. Fiengold, R.S. Brawn // NeoReviews. – 2010. – V. – 11. - № 11. – P. 640-645.
168. Freire C. Newborn TSH concentration and its association with cognitive development in healthy boys / C. Freire, R. Ramos, E. Amaya [at. al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2010. – 163. – P.901 - 909.

169. Galofréa J.C. Thyroid dysfunction in pregnancy / J.C. Galofréa, T.F. Davies // *Endocrinol Nutr.* – 2007. – Vol. 54(10). – P. 535-546.
170. Gershon M.D. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders / M.D. Gershon, J. Task // *Gastroenterology.* - 2007. – Vol.132. – P. 397-414.
171. Gietka-Czernell M. Iodine status of pregnant women from central Poland ten years after introduction of iodine prophylaxis programmer / M. Gietka-Czernell, M. Dębska, P. Kretowicz // *Polish Journal of Endocrinology.* – 2010. - Vol. 61. – № 6. – P. 646-651.
172. Ghassabian A. Maternal Thyroid Function During Pregnancy and Behavioral Problems in the Offspring: The Generation R Study / A. Ghassabian, J.J. Bongers-Schokking, J. Henrichs [et al.] // *Pediatr Res.* – 2011. – Vol. 69. – P. 454–459.
173. Glinioer D. The importance of iodine nutrition during pregnancy / D. Glinioer // *Public Health Nutr.* – 2007. – Vol. 10(12A). – P. 1542–1546.
174. Gotthardt I. The UV absorber 4–methylbenzylidene–camphor (4–MBC) causes effects comparable to primary hypothyroidism / I. Gotthardt, C. Schmutzler C., P. Kirschmeyer [et al.] // *Endocrine Abstracts*, 10th European Congress of Endocrinology. – Berlin, Germany, 2008. – P. 269.
175. Haddow J.E. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child /J.E. Haddow, G.E. Palomaki, W.C. Allan [et al.] // *The New England Journal of Medicine.* – 2012. – Vol. – 341(8). – P. 549-555.
176. Hashempour M. Permanent and transient congenital hypothyroidism in Isfahan–Iran /M. Hashempour, S. Hovsepian, R. Kelishadi [et al.] // *J Med Screen.* – 2009. – Vol. 16. – P. 11–16.
177. Hemmati F. Evaluation of thyroid status of infants in the intensive care setting / F. Hemmati, N. Pishva // *Singapore Med J.* – 2009. – Vol. 50(9). – P. 875-878.
178. Henrichs J. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation study/ J. Henrichs, J. J. Bongers-

- Schokking, J. J. Schenk [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2010. – Vol. 95 (9)/ - P. 4227–4234.
179. Herbstman J. Maternal, Infant, and Delivery Factors Associated with Neonatal Thyroid Hormone Status / J. Herbstman, B.J. Apelberg, F.R. Witter [et al.] // Thyroid. – 2008. – Vol. – 18(1). – P. 67-76.
 180. Iodine deficiency during pregnancy. IDD newsletter. – 2010. – Vol. 37. - № 3. – P. 1-20.
 181. Iodine requirements in pregnancy and infancy. IDD newsletter. – 2007. – N 1. – Vol. 23. – P. 1-20.
 182. Iodine Supplementation During Pregnancy and Lactation: Literature Review. National Health and Medical Researcher Council. – 2009. – P. 1-23.
 183. Iodine Supplementation for Pregnancy and Lactation – United States and Canada: Recommendations of the American – Thyroid Association The Public Health Committee of the American Thyroid Association / Thyroid // 2006. – V. – 16. - № 10. – P. – 949-951.
 184. JoLynne Lyon. Lessons from orphanages around the world: babies need interaction / [Электронный ресурс]/JoLynne Lyon// Режим доступа: <http://www.cpdusu.org/blog/2012/06/lessons-from-orphanages-around-the-world-babies-need-interaction/Quevedo>.
 185. Kapelari K. Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: a retrospective study / K. Kapelari, C. Kirchlechner, W. Högler // BMC Endocrine Disorders. – 2008. – Vol. 8. Режим доступа: <http://www.biomedcentral.com/1472-6823/8/15>.
 186. Katz D. The cost of chronic stress in childhood: understanding and applying the concept of allostatic load / D. Katz // Psychodyn Psychiatry. 2012. – № 40. – P. – 469-457.
 187. Lazarus J.H. Antenatal Thyroid Screening and Childhood Cognitive Function / J.H. Lazarus, J.P. Bestwick, S. Channon [et al.] // N Engl J Med. – 2012. – Vol. 366 (6). – P. 493-501.

188. Leung A.M. Iodine Nutrition in Pregnancy and Lactation / A.M. Leung, E.N. Pearce, L.E. Braverman // *Endocrinol Metab Clin N Am.* – 2011. – Vol. 40. – P. 765–777.
189. Li Y. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months / Y. Li, Z. Shan, W. Teng [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2010. – Vol. 72. – P. 825-829.
190. Low iodine intakes in weaning infants. *IDD newsletter.* – 2010. – Vol. 38. - № 4. – P. 1-20.
191. *Mangold D.* Acculturation, childhood trauma and the cortisol awakening response in Mexican-American adults[Text]/ Mangold D, Wand G, Javors M, Mintz J.//*Hormones and Behavior.* – 2010. - 58(4). – P.637–646.
192. Mansoor R. Comparison of TSH, T4 and T3 Levels in Primary Hypothyroidism in relation to Gender and age in a Tertiary Care Hospital / R. Mansoor, S.R. Rizvi, W. Kausar [et al.] // *Ann. Pak. Inst. Med. Sci.* – 2011. – Vol. 7(4). P. 186-190.
193. Mansourian A.R. Correlation Between Inverse Age And Serum Thyroxin Levels Among Children And Adolescents / A.R. Mansourian, A.R. Ahmadi // *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* – 2010. - (4). – P. 3196-3200.
194. Marwaha R.K. Facts of Iodine Supplementation / R.K. Marwaha, S. Gopalakrishnan // *Supplement To Japi.* – 2011. – Vol. 59. – P. 7-10.
195. Mehdi T. Maternal iodine status and thyroid function during pregnancy / T. Mehdi, M. Hoque, Z. A. Nasreen [et al.] // *J Medicine.* – 2009. Vol. 10. P. 56-59.
196. Melse-Boonstra A. Iodine deficiency in pregnancy, infancy and childhood and its consequences for brain development / A. Melse-Boonstra, N. Jaiswal // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 24. P. 29–38.
197. Moleti M. Gestational thyroid function abnormalities in conditions of mild iodine deficiency: early screening versus continuous monitoring of maternal thyroid status // M. Moleti, V. Pio Lo Presti, F. Mattina [et al.] // *Europ J of Endocrinology.* – 2009. – P. 160. – P. 611–617.
198. Momotani N. Neurodevelopment May Be Entirely Normal in Children Born to Women with Hypothyroidism Who Are Restored to Euthyroidism by Late

- Pregnancy / N. Momotani, S. Iwama, K. Momotani // *Clinical Thyroidology*. – 2012. – Vol. 24. – P. 8-10.
199. Morreale de Escobar G. Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy / G. Morreale de Escobar, M. J. Obregon, F. Escobar del Rey // *Public Health Nutrition*. – 2007. – Vol. 10(12A). – P. 1554–1570.
 200. Murcia M. Effect of Iodine Supplementation During Pregnancy on Infant Neurodevelopment at 1 Year of Age / M. Murcia, M. Rebagliato, C. In~iguez [et al.] // *Am J Epidemiol*. – 2011. – Vol. 173(7). – P. 804–812.
 201. Murcia M. Iodine intake in a population of pregnant women. INMA mother and child cohort study, Spain / M. Murcia, M. Rebagliato, M. Espada [et al.] // *J Epidemiol Community Health*. – 2010. – Vol. 64(12). – P. 1094–1099.
 202. O’Grady M.J. Subclinical hypothyroidism in childhood / M.J. O’Grady, D. Cody // *Arch Dis Child*. – 2011. – Vol. 96. – P. 280–284.
 203. Oken E. Neonatal thyroxine, maternal thyroid function, and child cognition / E. Oken, L. E. Braverman, D. Platek [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2009. – Vol. 94 (2). – P. 497–503.
 204. Opazo M.C. Maternal Hypothyroxinemia Impairs Spatial Learning and Synaptic Nature and Function in the Offspring / M.C. Opazo, A. Gianini, F. Pancetti [et al.] // *Endocrinology*. – 2008. – Vol. 149. – P. 5097–5106.
 205. Orito Y. Thyroid function in early pregnancy in Japanese healthy women: relation to urinary iodine excretion, emesis, and fetal and child development / Y. Orito, H. Oku, S. Kubota [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2009. – Vol. 94(5). – P. 1683–1688.
 206. Osborn D.A. Prophylactic postnatal thyroid hormones for prevention of morbidity and mortality in preterm infants / D.A. Osborn, R.W. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2007. – Vol. 24. – CD005948.
 207. *Palmer Linda Folden*. Stress in infancy [Электронный ресурс]/ Linda Folden Palmer// Режим доступа:
http://www.naturalchild.org/guest/linda_folden_palmer2.html

208. Patrick L. Iodine: Deficiency and Therapeutic Considerations / L. Patrick // *Altern Med Rev.* – 2008. – Vol. 13 (2). – P. 116-127.
209. Pearce E. N. Breast Milk Iodine and Perchlorate Concentrations in Lactating Boston-Area Women / E. N. Pearce, A. M. Leung, B. C. Blount [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab* / - 2007. – Vol. 92(5). – P. 1673–1677.
210. Pedersen I.B. An increased incidence of overt hypothyroidism after iodine fortification of salt in Denmark: a prospective population study / I.B. Pedersen, P. Laurberg, N. Knudsen // *J Clin Endocrinol Metab* – 2007. – Vol. 92. – P. 3122–3127.
211. Perez-Lopez F.R. Iodine and thyroid hormones during pregnancy and postpartum / F.R. Perez-Lopez // *Gynaecological Endocrinology.* – 2007. – Vol. 23(7). – P. 414-428.
212. Pearce E.N. What Do We Know about Iodine Supplementation in Pregnancy? / E.N. Pearce // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2009. – Vol. 94(9). – P. 3188–3190.
213. Pearce E.N. Iodine in Pregnancy: Is Salt Iodization Enough? / E.N. Pearce // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2008. – Vol. 93(7). – P. 2466–2468.
214. Pedersen I.B. An increased incidence of over thypothyroidism after iodine fortification of salt in Denmark: a prospective population study / I.B. Pedersen, P. Laurberg, N. Knudsen [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2007. – Vol. 92(8). – P. 3122–3127.
215. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the technical consultation. WHO Secretariat, Andersson M., de Benoist B. [et al]. – 2007. – *Public Health Nutr.* – 10. P. 1606–1611.
216. Rebagliato M. Iodine intake and maternal thyroid function during pregnancy / M. Rebagliato, M. Murcia, M. Espada [et al.] // *Epidemiology.* – 2010. – Vol. 21(1). – P. 62–69.
217. Semba R.D. Child malnutrition and mortality among families not utilizing adequately iodized salt in Indonesia / R.D. Semba, S. de Pee, S.Y. Hess [et al] // *Am J Clin Nutr* – 2008. – Vol. 87. – P. 438–444.

218. Skeaff S. A. Iodine Deficiency in Pregnancy: The Effect on Neurodevelopment in the Child / S. A. Skeaff // *Nutrients* – 2011. – Vol. 3. – P. – 265-273.
219. Sonavane S.T. Childhood and Thyroid Disorders / S.T. Sonavane // *Bombay Hospital Journal*. – 2012. – Vol. 54 (1). – P. 77-85.
220. Sutandar M. Hypothyroidism in Pregnancy / M. Sutandar, F.Garcia-Bournissen, G. Koren // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2007. – Vol. 29(4). – P. 354–356.
221. Tudosa R. Maternal and fetal complications of the hypothyroidism-related pregnancy / R. Tudosa, P. Vartej, I. Horhoianu [et al.] // *A Journal of Clinical Medicine*. – 2010. – Vol. 5(2). – P. 116-123.
222. Tonmukayakul U. Lessons drawn from research utilization in the maternal iodine supplementation policy development in Thailand / U. Tonmukayakul, R.P. Velasco, S. Tantivess, Y. Teerawattananon // *BMC Public Health*. – 2012. – Vol. 12. Режим доступа: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/12/391>.
223. Torremante P. Free Thyroxine Level in the High Normal Reference Range Prescribed for Nonpregnant Women May Reduce the Preterm Delivery Rate in Multiparous / P. Torremante, F. Flock, W. Kirschner // *Journal of Thyroid Research*. – Vol. 2011, Article ID905734, 7 pages. Режим доступа: doi:10.4061/2011/905734.
224. Thyroid Function and Urine Iodine of Pregnant Women in Owerri, Nigeria / C.O. Ujowundu, F.N. Kalu, E.C. Nwosunjoku // *Nigerian Journal of Biochemistry and Molecular Biology*. – 2010. – Vol. 25(2). – P. 91-97.
225. United Nations Children's Fund, Progress for Children: A World Fit for Children statistical review, Number 6, UNICEF, New York, 2007.
226. Untoro J. Editorial: reaching optimal iodine nutrition in pregnant and lactating women and young children: programmatic recommendations / J. Untoro, N. Managasaryan, B. de Benoist, I. Hill Danton // *Public. Health. Nutrition*. – 2007. - № 10 (12A). – P. 1527-1529.
227. Van der Bergh Developmental programming of early brain and behavior development and mental health: a conceptual framework / Van der Bergh // *Dev. Med. Child. Neurol.* . – 2011. - № 53. – P. 19-23.

228. Van der Haar F. Universal salt iodization in the Central and Eastern Europe, Commonwealth of Independent States (CEE/CIS) Region during the decade 2000–09: Experiences, achievements, and lessons learned / van der Haar F [et al.] // Food and Nutrition Bulletin, Public Health Nutrition. – 2011. – Vol. 32 (4). – P. 173-294.
229. Velasco I. Effect of Iodine Prophylaxis during Pregnancy on Neurocognitive Development of Children during the First Two Years of Life / I. Velasco, M. Carreira, P. Santiago // J Clin Endocrinol Metab. – 2009. Vol. 94(9). P. 3234–3241.
230. Vaiserman A.M. Epigenetic programming by early-life stress: evidence from human populations // Dev Dyn. – 2015. Vol. 244(3). P. 254–275.
231. Walker S.P. Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries. / S.P. Walker, T.D. Wachs, J.M. Gardner // Lancet. – 2007. – Vol. 369. – P. 145–157.
232. Wang Y. Iodine status and thyroid function of pregnant, lactating women and infants (0-1 yr) residing in areas with an effective Universal Salt Iodization program / Y. Wang, Z. Zhang, P. Ge, [et al.] // Asia Pac J Clin Nutr – 2009. – V. 18 (1). – P. 34-40.
233. WHO, Child Growth Standards. Growth velocity based on weight, length and head circumference. Methods and development. – Geneva. – 2009. – 262 p.
234. Yang F. Chronic iodine excess does not increase the incidence of hyperthyroidism: a prospective community-based epidemiological survey in China. / F. Yang, Z. Shan, X. Teng // Eur J Endocrinol. – 2007. – Vol. 156. – P. 403–408.
235. Yarrington C. Iodine and Pregnancy / C. Yarrington, E. N. Pearce // Journal of Thyroid Research. – 2011. – P. 1-8.
236. Zeisel S. Is maternal diet supplementation beneficial? Optimal development of infant depends on mother's diet / S. H. Zeisel // Am J Clin Nutr. – 2009. – Vol. 89. - P. 685-687.
237. Zimmermann M.B. Iodine supplementation improves cognition in iodine-deficient schoolchildren in Albania: a randomized, controlled, double-blind study /

- M.B. Zimmermann, K. Connolly, M. Bozo [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2006. – Vol. 83, № 1. – P. 108-114.
238. Zimmermann M.B. Iodine deficiency and excess in children: worldwide status in 2013 / M.B. Zimmermann // *Endocrine practice.* – 2013. – Vol. 19, № 5. – P. 839-46.
 239. Zimmermann M.B. The impact of iodized salt or iodine supplements on iodine status during pregnancy, lactation and infancy / M. B. Zimmermann // *Public Health Nutr.* – 2007. – Vol. 10. – P. 1584–1595
 240. Zimmermann M. B. Iron Deficiency Predicts Poor Maternal Thyroid status during pregnancy / M. B. Zimmermann, H. Burdi, R.F. Hurrell // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – V. 92(9). – P. 3436-3440.
 241. Zimmermann M. B. Iodine Deficiency / M. B. Zimmermann // *Endocrine Reviews.* – 2009. – Vol. 30 (4). – P. 376–408.
 242. Zimmermann M. B. Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review / M.B. Zimmermann // *Am J Clin Nutr.* - 2009. Vol. 89. P 668-672.
 243. Zimmermann M.B. Iodine requirements and the risks and benefits of correcting iodine deficiency in populations / M.B. Zimmermann // *J Trace Elem Med Biol.* – 2008. – Vol. 22. – P. 81–92.
 244. Zimmermann M.B. Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review / M.B. Zimmermann // *Am J Clin Nutr.* – 2009. – Vol. 89 (1). – P. 668–672.
 245. Zimmermann M.B. Iodine deficiency and excess in children: worldwide status in 2013 / M.B. Zimmermann // *Endocrine practice.* – 2013. – Vol. 19(5). – P. 839-46.
 246. Zimmermann M.B. Prevalence of iodine deficiency in Europe in 2010 / M.B. Zimmermann, M. Andersson // *Annales d'endocrinologie.* – 2011. – Vol. 72(2). – P. 164-166.