

Во всем мире проводятся обширные исследования для повышения эффективности мер ранней диагностики и коррекции неврологических изменений у детей с синдромом Дауна. В связи с этим проводится оценка умственной отсталости, когнитивных изменений различной степени выраженности у детей с синдромом Дауна; раннее выявление вегетативных расстройств, нарушений поведения, речи, зрения, слуха; оптимизация критериев лечения; проводится ряд научных исследований, направленных на улучшение социальной адаптации и качества жизни. Особое значение имеет выявление клинических, неврологических, нейрофизиологических и цитогенетических нарушений при синдроме Дауна, адекватная реабилитация этих отклонений и повышение эффективности терапии.



Ёкутхон Маджидова
Саодатхон Салихова

Цитогенетические особенности детей с синдромом Дауна

Монография



Салихова С. М., в 2021 году досрочно защитила диссертацию и получила ученую степень доктора философии (PhD) по медицинским наукам. Она опубликовала 38 научных работ, из них 2 методические рекомендации, 12 научных статей, в том числе 6 в республиканских и 6 в зарубежных журналах. Ею разработаны 3 программы для ЭВМ.

FOR AUTHOR USE ONLY

Ёкутхон Маджидова, Саодатхон Салихова



LAP LAMBERT
Academic Publishing

**Ёкутхон Маджидова
Саодатхон Салихова**

Цитогенетические особенности детей с синдромом Дауна

FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY

**Ёкутхон Маджидова
Саодатхон Салихова**

**Цитогенетические особенности
детей с синдромом Дауна**

Монография

FOR AUTHOR USE ONLY

LAP LAMBERT Academic Publishing RU

Imprint

Any brand names and product names mentioned in this book are subject to trademark, brand or patent protection and are trademarks or registered trademarks of their respective holders. The use of brand names, product names, common names, trade names, product descriptions etc. even without a particular marking in this work is in no way to be construed to mean that such names may be regarded as unrestricted in respect of trademark and brand protection legislation and could thus be used by anyone.

Cover image: www.ingimage.com

Publisher:

LAP LAMBERT Academic Publishing

is a trademark of

Dodo Books Indian Ocean Ltd., member of the OmniScriptum S.R.L
Publishing group

str. A.Russo 15, of. 61, Chisinau-2068, Republic of Moldova Europe

Printed at: see last page

ISBN: 978-620-4-74022-5

Copyright © Ёкутхон Маджидова, Саодатхон Салихова

Copyright © 2022 Dodo Books Indian Ocean Ltd., member of the
OmniScriptum S.R.L Publishing group

FOR AUTHOR USE ONLY

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

МОНОГРАФИЯ

**ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ
ДАУНА**

FOR AUTHOR USE ONLY

LAP LAMBERT Academic Publishing 2022

На правах рукописи:

УДК: 616.8-056.76:575.224.23-07-08-053.2

Составители:

Маджидова Ё.Н. - д.м.н., профессор заведующий кафедрой «Неврологии, детской неврологии и медицинской генетики» Ташкентского педиатрического медицинского института.

Салихова С.М. – доктор философии (PhD) медицинских наук, ассистент кафедры «Неврологии, детской неврологии и медицинской генетики» Ташкентского педиатрического медицинского института.

Рецензенты:

Азимова Н.М. – к.м.н., доцент кафедры «Неврологии, детской неврологии и медицинской генетики» Ташкентского педиатрического медицинского института;

Джурабекова А.Т. – д.м.н., профессор кафедры «Неврология» Самаркандского государственного медицинского института;

Автор считает своим долгом выразить глубокую признательность и благодарность своему научному руководителю профессору Ё.Н. Маджидовой, всем сотрудникам кафедры Неврологии, детской неврологии и медицинской генетики за оказанную практическую помощь и содействие в выполнении настоящей работы.

LAP LAMBERT Academic Publishing 2022

Managing Director: Dr. Philipp W. Müller

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
§ I. Клинико-неврологические и цитогенетические особенности детей с синдромом Дауна (обзор литературы)	7
1.1. Клинико-неврологические особенности детей с синдрома Дауна	7
1.2. Цитогенетические особенности синдрома Дауна и их взаимосвязь с когнитивными и интеллектуальными нарушениями.	13
§ II. Общая характеристика клинического материала и методов обследования	20
2.1. Характеристика обследованного контингента.....	20
2.2. Клинико-anamnestические и неврологические исследования	22
2.3. Нейропсихологические исследования. Шкалы Стэнфорд-Бине и дошкольная и начальная шкала интеллекта Векслера (WPPSI).	25
2.4. Исследование биоэлектрической активности мозга методом ЭЭГ.	26
2.5. Цитогенетическое исследование у детей с синдромом Дауна.	28
2.6. Способ немедикаментозной коррекции когнитивной сферы детей с синдромом Дауна	31
§ III. Результаты клинико-неврологических и нейрофизиологических методов обследования детей с синдромом Дауна	36
3.1. Особенности анамнестических данных детей с синдромом Дауна.....	36
3.2. Коморбидное состояние у детей с синдромом Дауна.	43
3.3. Особенности неврологического статуса детей с синдромом Дауна.....	45
3.4. Инструментальные исследования у детей СД	51
§ IV. Цитогенетический профиль детей с синдромом Дауна. Нейрокогнитивные особенности в зависимости от результатов кариотипирования.	59

4.1. Цитогенетический профиль у обследованных больных с синдромом Дауна	59
4.2. Оценка развития нейрокогнитивных функций у детей с помощью шкалы Стэнфорд-Бине и Векслера для детей (WPPSI).....	61
§ V. Современный подход к реабилитации детей с синдромом Дауна.....	71
5.1. Способ немедикаментозной коррекции когнитивной сферы детей с синдромом Дауна в комплексном лечении.	71
5.2. Эффективность методики «Forbrain» для развития речи у детей с СД. 72	
5.3. Эффективность обучающей программы у детей с СД по методу «Numicon».....	74
5.4. Алгоритм диагностики когнитивных и интеллектуальных нарушений у детей с СД.	79
Заключение	83
Список использованной литературы.....	90

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- AFP – альфа фетопротеин
- FISH - fluorescence in-situ hybridization
- HGT - хорионического гонадотропина человека
- IQ - коэффициент интеллекта
- OLIG - 1, 2 - олигодендроцит
- RAPP-A - ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы
- TORCH - Toxoplasma, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes
- цЕЗ - несвязанный эстриол
- WPPSI - Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence
- ВЖК - внутри желудочковые кровоизлияния
- ВЛГ - венозная легочная гипертензия
- ВНС – вегетативная нервная система
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- ВПС - врождённый порок сердца
- ГАМК - Гамма-аминомасляная кислота
- ДМЖП - дефект межжелудочковой перегородки
- ДМПП - дефект межпредсердной перегородки
- ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖКТ - желудочно-кишечный тракт
- ЗВОАЭ - задержанная вызванная отоакустическая эмиссия
- ЗВУР - задержка внутриутробного развития
- ЗППР - задержка психоречевого развития
- ИВЛ - искусственная вентиляция легких
- КСВП - коротколатентные вызванные слуховые потенциалы
- Мульти ASSR - методика слуховых стационарных вызванных потенциалов
- НСГ - нейросонография
- ОРВИ - острая респираторная вирусная инфекция
- ПИОАЭ - продукт искажения отоакустической эмиссии
- СВД - синдром вегетативной дисфункции

СД - Синдром Дауна

СДВГ - синдром дефицита внимания и гиперактивности

ТашПМИ – Ташкентский педиатрический медицинский институт

ЦНС – центральная нервная система

ЭЭГ - электроэнцефалография

FOR AUTHOR USE ONLY

§ 1. КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДАУНА (обзор литературы)

1.1. Клинико-неврологические особенности детей с синдрома Дауна.

Синдром Дауна (СД) (трисомия, трисомия по 21 хромосоме) – «...это генетическое отклонение в развитии и самая частая хромосомная аномалия, влияющая на психическое развитие и умственное развитие со статистической встречаемостью 1 на 700-800 новорожденных» [19,22,42]. Гендерного различия частоты встречаемости СД нет, он констатируется независимо от этнической группы, расы и экономического класса семьи. Понятие «синдром» определяет присутствие конкретных признаков или черт, свойственной определенному состоянию, поэтому эту патологию принято именовать именно термином «синдром Дауна», а не «болезнь Дауна» [1,38].

Первые описания СД принадлежат Джону Лэнгдону Дауну и относятся к 19 веку, а в 1959г. французские цитологи выявили причину этой патологии – копию 21 хромосомы [14,34,48,97].

СД является практически лидером по распространенности среди генетических аномалий, обуславливающих детскую инвалидность. Новое тысячелетие принесло еще больший рост СД, что, возможно, обусловлено плачевным состоянием экологии, поздними возрастными родами, самостоятельным приемом лекарств во время гестации [39,77,134].

У женщин до 25 лет вероятность рождения ребенка с СД составляет 1/1400, в 25-30 лет – 1/1000, в 35-40 лет – 1/300, в 42 года – 1/60, а в 49 лет – 1/12. Но принимая в учет, что у матерей до 30 лет рождается весомо превосходящее количество детей, почти 80% детей с СД рождают на самом деле именно они [15,35,64,139].

Современные исследования пришли к выводу, что возраст отца более 42 лет увеличивает риск возникновения СД [32,104]. Индийские ученые считают, что вероятность развития СД напрямую связана с молодостью

бабушки со стороны матери – чем позже она сама родила дочь, тем больше вероятность рождения внуков с СД. Причем, они считают этот фактор гораздо более значимым относительно возраст и степень родства матери и отца [95,138].

Актуальность исследований СД связана с его частотой, выраженностью признаков, хорошей выживаемостью и потенциалом ранней диагностики. СД – наиболее исследованная хромосомная патология (ХП), обуславливающая отставание умственного развития и определенный облик больного [35,117,132].



Рис.1. Дети с синдромом Дауна. А. Европид. Б. Негроидный. В. Монголоидный.

Редкость внутриутробной гибели при СД и приличная жизнеспособность этих больных приводит к высокой встречаемости (1 из 500-800 младенцев) и превалирование СД перед любой другой хромосомной формой олигофрении [15,20,37].

Явно констатируются специфический фенотипический облик, дерматоглифические отклонения, часто пороки сердечно-сосудистой, пищеварительной и других систем организма (таб. 1.1).

Таблица 1.1

Характерные фенотипические признаки и сопутствующая патология у детей с синдромом Дауна (согласно данным центра «Даунсайд Ап»)

1.	«плоское лицо»	90%
2.	брахицефалия (аномальное укорочение черепа)	81%
3.	кожная складка на шее у новорожденных	81%
4.	эпикантус (вертикальная кожная складка, прикрывающая медиальный угол глазной щели)	80%
5.	гиперподвижность суставов	80%
6.	мышечная гипотония	80%
7.	плоский затылок	80%
8.	короткие конечности	78%
9.	брахимезофалангия (укорочение всех пальцев за счёт недоразвития средних фаланг)	70%
10.	катаракта в возрасте старше 8 лет	66%
11.	аномальные зубы	60%
12.	бороздчатый язык	50%
13.	поперечная ладонная складка (называемая также «обезьяньей»)	45%
14.	короткая широкая шея	45%
15.	ВПС (врождённый порок сердца)	40%
16.	короткий нос	40%
17.	страбизм (косоглазие)	29%
18.	деформация грудной клетки, килевидная или воронкообразная	27%
19.	пигментные пятна по краю радужки - пятна Брушфильда	19%
20.	Эписиндром	8%
21.	стеноз или атрезия двенадцатиперстной кишки	8%
22.	врождённый лейкоз	8%

СД – социально значимая не излечимая и не корригируемая постнатально патология, приносящая большие проблемы в семье и общество [2, 28, 76]. Основной особенностью СД считают возникновение

почти 80% всех случаев СД после спорадических *de novo* мутаций половых клеткой родителей (не расхождение хромосом в оогенезе) [28, 76].

Проблемы с умственным развитием у детей с СД, связаны с генами OLIG1 и OLIG2, которые располагаются на 21 хромосоме. Они отвечают за формирование так называемых ГАМК-нейронов, главных "тормозов" нервной системы, причем первый участок ДНК подавляет их формирование, а второй – ускоряет этот процесс [18,36,125].

Умственная отсталость, возникающая при СД, возникает из-за избытка бета амилоидного пептида, вырабатываемого в головном мозге, и похожа на болезнь Альцгеймера, которая также включает накопление бета амилоида. Бета-амилоид возникает из белка-предшественника амилоида, ген которого расположен на хромосоме 21. Пациенты с СД также не имеют нормального количества лимфоцитов и вырабатывают меньше антител, что увеличивает риск инфицирования [12,43,56,66].

При СД констатируется комплексное психическое и когнитивное отставание в развитии [1, 24] и соматические патологии: «...часто встречаются аномалии желудочно-кишечного тракта (атрезии, свищи), пороки сердца (дефекты перегородок), врожденные проблемы со слухом у 45-75% детей (тугоухость, хронический отит), нарушения зрения, мышечная гипотония, отставание в росте, кожные заболевания» [40].

Врожденные пороки сердца (ВПС) – являются одним из клинических симптомов многочисленных синдромов, связанных с известными хромосомными нарушениями. Ярким примером является СД – частая форма слабоумия, комбинирующаяся с характерными соматическими признаками. 40% детей с СД рождаются с врожденным пороком сердца, который потенциально может нарушать мозговое кровообращение [23,55,109,136].

Проблемы со зрением встречаются от 38 до 80%, от 20 до 50% страдают косоглазием, катаракта – 15% [150]. Кератоконус (тонкая конусообразная роговица), глаукома и патологии рефракции часто констатируют при СД. Пятна Брушфильда (небольшие белые или серовато-

коричневые пятна на внешней части радужки) выявляются у 38-85% детей с СД [6,148].

Проблемы со слухом обнаруживаются у 50–90% детей с СД. Это часто является результатом отита с выпотом, который встречается у 50–70%, и хронических инфекций уха, который встречается у 40–60% [95,102]. Инфекции уха часто начинаются на первом году жизни и частично связаны с плохой функцией евстахиевой трубы. Специфическое горизонтальное расположение евстахиевой трубы вызывает частые заболевания среднего уха, и это может привести к тугоухости. Возрастная потеря слуха по сенсоневральному типу возникает в гораздо более раннем возрасте и затрагивает 10–70% детей с СД [140]. Больше половины детей с СД страдают кондуктивной или нейросенсорной тугоухостью. Дети с недиагностированным снижением слуха испытывают повышенные трудности в обучении и при взаимодействии с окружающими. Для своевременного выявления проблем со слухом аудиометрическое исследование необходимо проводить не реже одного раза в два года [44,127].

При СД констатирована меньшая плотность нервной ткани, снижение объема мозговых структур, незрелость и патологическая активность корковых нейронов, угнетение секреции и функциональности нейромедиаторов на фоне различных степеней неврологических отклонений [46, 89].

Гипотония – «...основной фактор, осложняющий моторное развитие, и это первичное отклонение порождает ряд вторичных: ослабленное чувство равновесия, сниженную проприоцепцию (ощущение своего тела), гиперподвижность суставов, слабость мышц, короткие конечности: детям трудно освоить тонкие захваты, требующие использования отдельных пальцев, уменьшенное ротовое отверстие или слишком большой язык затрудняют жевание и ухудшают артикуляцию; нестабильность первого и второго шейных позвонков, в основном без повреждения спинного мозга; снижение телесной чувствительности» [83]. Дети с СД нуждаются в

дополнительных тренировках кинестетического восприятия и чувствительности [51, 115].

Когнитивное развитие часто задерживается, и все дети с СД имеют трудности в обучении на протяжении всей жизни. К когнитивным функциям относятся: внимание, память, речь, гнозис, мышление, праксис (способность к выполнению целенаправленных произвольных движений и действий) и интеллект [59,61,101].

Большинство детей с СД имеют легкую (IQ: 50–69) или среднюю (IQ: 35–50) умственную отсталость, а в некоторых случаях возникают серьезные (IQ: 20–35) трудности. С возрастом люди с СД обычно работают хуже, чем их сверстники [21,62,70].

Обычно они довольно хорошо владеют социальными навыками. Проблемы с поведением обычно не столь серьезны, как при других синдромах, связанных с умственной отсталостью. Дети с СД испытывают широкий спектр эмоций и в целом счастливы [55,94].

СД часто ассоциирован с высоким риском развития эпилептических припадков – 5-10% детей и около 50% взрослых, у которых развиваются инфантильные спазмы, как вид судорог [26,49,53,121].

Диагноз СД может быть выставлен только по результатам анализа крови на кариотип и ни в коем случае не на основании только внешних признаков [36].

У детей с СД отмечается отставание в речевом развитии, от 10 до 45% либо заикаются, либо быстро и нерегулярно говорят, что затрудняет их понимание. Речевое развитие при СД существенно отстает – первые слова приходятся в среднем на 21-й месяц от рождения [57,70,123,124]. Дети с СД крайне медленно увеличивают словарный запас, для них характерна невнятная, монотонная и прерывистая речь с множеством ошибок в склонениях и в согласовании с числительными [72,95,101,106].

При СД отстает также крупная и мелкая моторика [51] Baburamani A.A. с соавторами описывают так: «...при СД нарушения в крупной моторике

связаны с гипотонусом мышц, что приводит к подвижности суставов, эластичности связок и затрудняет формирование ходьбы и других элементов крупной моторики (в норме ходьба развивается от 9 до 17 месяцев, у детей с СД от 13 до 48 месяцев), а особенности мелкой моторики, в частности не формирование пальцевого захвата, работа предплечьем вместо кисти не устраняется без специальной работы и требует корректирующего вмешательства» [43].

В исследованиях социального поведения новорожденных с СД показано, что улыбаться такие дети начинают позже, частота и длительность улыбок меньше относительно здоровых сверстников, что авторы объясняют низкой активностью и тяжестью установления зрительного контакта [62, 65]. В первые полгода жизни таких новорожденных улыбка самая нарушенная социальная реакция, в целом они слабовыраженные и трудночитаемые [63,88]. Новорожденные с СД отличаются и нарушением рефлекторного поведения, как первой ответной реакции на взаимодействие и взаимность, т.е. основы отношений, что воспринимается отказом от контакта, обусловленного неспособностью его установки [4,16,88].

Дети с синдромом Дауна могут лучше учиться визуально, так рисование способствует прогрессированию речи и чтения, однако не решает проблем с построением предложений, грамматикой и четкостью речи. Несколько типов раннего вмешательства могут помочь в когнитивном развитии [125,130].

1.2. Цитогенетические особенности синдрома Дауна и их взаимосвязь с когнитивными и интеллектуальными нарушениями.

Цитогенетические варианты синдрома Дауна разнообразны. В настоящее время, по МКБ-10 используется следующая классификация:

Q90.0 Трисомия 21, мейотическое нерасхождение.

Трисомия – это появление добавочной третьей гомологичной хромосомы. Риск развития СД увеличивается с возрастом матери, что связывают с возрастом яйцеклеток [97]. Трисомия 21-й хромосомы в 95% приводит к СД, в 88% вследствие отсутствия расхождения материнских гамет и в 8% - отцовских [66,91,110].

Q90.1 Трисомия 21, мозаицизм (митотическое нерасхождение).

Мозаицизм характеризуется: «... отсутствием расхождения в клетке зародыша на ранних стадиях его развития, в результате чего нарушение кариотипа затрагивает только некоторые ткани и органы и называется мозаичным СД (46,XX/47,XX,21), эта форма синдрома более лёгкая (в зависимости от обширности изменённых тканей и их расположения в организме), но более трудна для пренатальной диагностики, этот тип СД констатируют в 1-2% случаев» [82]. Дети с мозаичным СД часто имеют IQ на 10–30 баллов выше, чем остальные формы [106, 130].

Q90.2 Трисомия 21, транслокация.

Iughetti L. с соавторами описывают так: «...дополнительный материал 21-й хромосомы, вызывающий СД, может появиться вследствие наличия Робертсоновской транслокации в кариотипе одного из родителей, тогда длинное плечо 21-й хромосомы прикреплено к плечу другой хромосомы (чаще всего 14-й [45, XX, der (14; 21) (q10; q10)]), но фенотип при Робертсоновских транслокациях остается нормальным» [86].

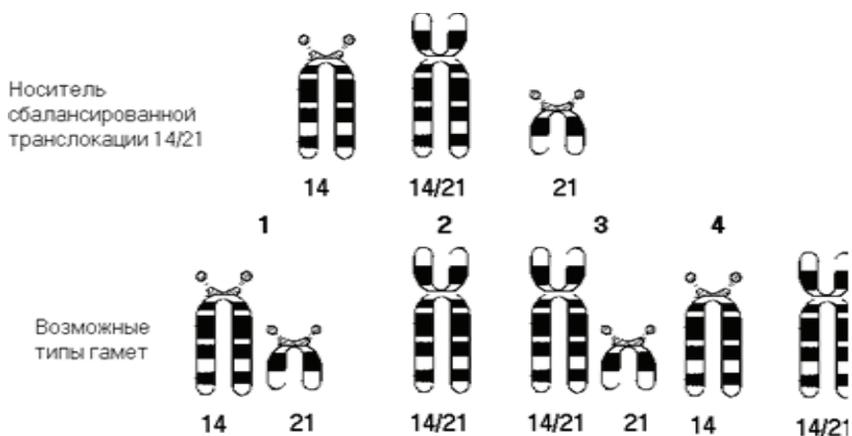


Рис.2.Транслокационная форма синдром Дауна

Транслокации с СД общепринято называть семейным СД, на него не влияет возраст матери, и он констатируется в 2-3% [84, 111].

Q90.9 Синдром Дауна неуточненный.

Lee N.R. с соавторами описывают так: «...очень редко участки 21-й хромосомы могут быть удвоены в результате хромосомной перестройки, при этом возникают дополнительные копии некоторых, но не всех генов из 21-й хромосомы, если продублируются фрагменты, обуславливающие физические и психологические проявления СД, то ребёнок родится с этим синдромом» [103]. Такой тип возникновения СД констатируют крайне редко [2, 16, 129].

Исследователи точно определили комплекс микроаномалий, придающий определенный фенотип ребенка с СД, установлены параметры задержки умственного развития и когнитивных нарушений при СД [51,103].

Дети с СД характеризуются определенно более низким уровнем IQ, определенными поведенческими расстройствами и стереотипным поведением [125]. Но, следует помнить, что такие дети обучаемы, а умственная отсталость может быть и глубокой, и легкой [2, 16, 81, 88]. Характерным IQ детей с СД общепризнан 30-70 единиц, в среднем – 50 [3, 22, 25].

Характерны сложности с акцентированием и концентрацией внимания, около 10% из них демонстрируют расстройства аутистического спектра, почти у 8% СДВГ [71,75,107, 130].

Самой нарушенной составляющей когнитивной сферы является вербальная память, что обусловлено отсутствием у детей с СД проговорки «про себя» для ускорения и улучшения запоминания [87,90,121]. Однако, восприятие визуально-пространственной информации у таких детей очень хорошее [98], хорошо работает зрительная память, зрительное подражание, что часто является основой программ ранней помощи – зрительные стимулы компенсируют плохую вербальную память [1,104].

Дети с СД относительно здоровых сверстников существенно менее активны, менее настойчивы при возникновении любых загвоздок в решении каких-либо задач, предпочитают не выполнять задания, подразумевающие социальные контакты с взрослыми [9,113,122].

У детей с СД внимание акцентируется на отдельных составляющих предметов, поэтому они склонны играть и изучать предметы попроще относительно здоровых детей [99, 106]. Их внимание неустойчиво и кратковременно, они не могут долго концентрироваться на одном или распределять внимание на несколько предметов одновременно, что обусловлено задержкой когнитивного развития и одновременно усугубляет отставание таких детей [1,4,86,126].

Rvachew S. пишет так: «у детей с СД когнитивные нарушения при рождении менее выражены и постепенно нарастают, таким образом, наблюдается снижение умственных способностей детей с СД по мере их взросления, на ранних стадиях развития моторные (двигательные) и когнитивные (познавательные) навыки тесно связаны, познавательно-ориентировочная деятельность ребенка непосредственно связана со способностью перемещаться в пространстве и манипулировать окружающими объектами, а развитие памяти и мышления напрямую зависит от возможности приобретения некоего сенсорного (чувственного) опыта и

получения информации из окружающей среды (посредством глаз, ушей, вкусовых рецепторов, носа и нервных рецепторов, расположенных на коже), а так как у детей с синдромом Дауна имеются нарушения в работе всех или многих сенсорных каналов, то их когнитивное развитие замедлено» [124].

Социально-эмоциональное развитие детей с СД характеризуется общительностью и дружелюбностью, но родители испытывают сложности в понимании и адекватности реакций на их поведение [85,92,96].

Внимание в обучении и развитии формируется медленно, предпочитают пассивные взаимодействия по инициативе партнера и в играх. Дети с СД любого возраста и пола выбирают роль «младшего» в общении с сиблингом, подчиняясь словам братьев и сестер [74,132].

Дети с СД испытывают сложности в распознавании и правильном реагировании на эмоции окружающих, путают отрицательные и положительные эмоции на лицах и в поведении, их собственные эмоции не всегда тождественны эмоциям окружающих [31]. Они налаживают безопасные привязанности с предсказуемой реакцией при контакте с близким взрослым [1, 53].

Высокая частота встречаемости и социальная значимость СД подразумевают необходимость углубленных исследований особенностей здоровья таких детей в раннем постнатальном онтогенезе, изучение факторов и критериев возникновения и развития коморбидных патологий и метаболических нарушений. Вопросы и проблемы диспансеризации детей с СД в спецучреждениях или в семье остаются не решенными и по сей день.

Таким образом, в настоящее время часть детей с СД не являются умственно отсталыми, когнитивный дефицит у них минимален. С этой точки зрения, заслуживает особого внимания проведение клинико-цитогенетических корреляций в группах детей с наличием и отсутствием интеллект отставания [1,125].

Исследователи точно определили комплекс микроаномалий, придающий определенный фенотип ребенка с СД, установлены параметры задержки умственного развития и когнитивных нарушений при СД [51,103].

Дети с СД характеризуются определенно более низким уровнем IQ, определенными поведенческими расстройствами и стереотипным поведением [125]. Но, следует помнить, что такие дети обучаемы, а умственная отсталость может быть и глубокой, и легкой [2, 16, 81, 88]. Характерным IQ детей с СД общепризнан 30-70 единиц, в среднем – 50 [3, 22, 25].

Характерны сложности с акцентированием и концентрацией внимания, около 10% из них демонстрируют расстройства аутистического спектра, почти у 8% СДВГ [71,75,107, 130].

Самой нарушенной составляющей когнитивной сферы является вербальная память, что обусловлено отсутствием у детей с СД проговорки «про себя» для ускорения и улучшения запоминания [87,90,121]. Однако, восприятие визуально-пространственной информации у таких детей очень хорошее [98], хорошо работает зрительная память, зрительное подражание, что часто является основой программ ранней помощи – зрительные стимулы компенсируют плохую вербальную память [1,104].

СД – социально значимая не излечимая и не корригируемая постнатально патология, привносящая большие проблемы в семьи и общество [1, 28, 76].

Несмотря на то, что интеллектуальные нарушения и когнитивные дефициты по своей природе необратимы, это не значит, что их нельзя корректировать. Занятия адаптивной физической культурой создают предпосылки для овладения детьми основными двигательными умениями и навыками, игровыми действиями для развития физических качеств, необходимых для полноценной жизни ребенка. Главным условием для осуществления данного процесса является постепенность, доступность и систематичность дидактического и практического материала на занятиях

физическими упражнениями [135,138]. Дети с синдромом Дауна могут лучше учиться визуально, так рисование способствует прогрессированию речи и чтения, однако не решает проблем с построением предложений, грамматикой и четкостью речи [32].

Все вышесказанное свидетельствует о необходимости изучения клинико-неврологических и цитогенетических особенностей у детей с синдромом Дауна.

FOR AUTHOR USE ONLY

§ 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика обследованного контингента

Следуя задачам, определенным в работе, было проведено клиническое обследование 120 детей с СД. Диагноз выставляли на основании данных цитогенетических и клинико-неврологических исследований с выявлением свойственного СД фенотипа. По возрасту дети в исследовании были разделены на две группы - из них 1-я группа детей в возрасте от 3 до 6 лет и 2-я группа в возрасте от 7 до 12 лет с различными когнитивными дефицитами и нарушениями интеллекта. Исследование цитогенетического кариотипирования было проведено всем детям в Республиканском центре «Скрининг Матери и ребенка». Дальнейшее исследование проводилось в клинике «РеаЦентр Ташкент», в Ташкентском областном детском многопрофильном медицинском центре и негосударственном образовательном учреждении «УМНИЧКА» в период 2019 - 2021 годах.

Возрастная градация детей составила от 3 до 12 лет (табл.2). Средний возраст, которых составил $6,2 \pm 2,8$ лет.

Таблица 2

Распределение детей по полу и возрасту

Возраст детей	Мальчики		Девочки		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
3-6 лет	55	45,8	32	26,7	87	72,5
7-12 лет	20	16,7	13	10,8	33	27,5
Итого	75	62,5	45	37,5	120	100,0

Из всех обследованных детей было 45 девочек и 75 мальчиков, в возрастную группу от 3 до 6 лет 11 месяцев составили 87 (72,5%) детей, средней возраст – $4,3 \pm 1,2$ лет; 7-12 летних было 33 (27,5%) ребенка со средним возрастом $8,5 \pm 1,3$ лет. Наблюдения имели среднюю

продолжительность 2,5 года. Доношенными рождены 97 детей (80,8%), недоношенными при беременности $35,0 \pm 1,2$ недель – 23 (19,2%).

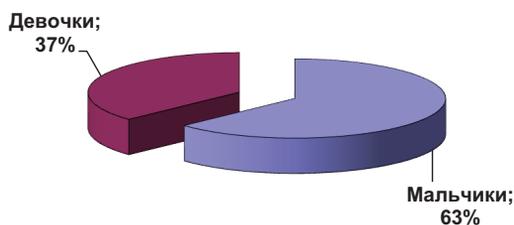


Рис. 3. Распределение детей по полу.

Из рисунка видно, что количество мальчиков среди больных преобладало над количеством девочек, и соотношение соответственно составило 1,7:1.

Также, разделение детей с СД на группы проводилось на основании результатов цитогенетического кариотипирования: основную группу составили с трисомией по 21 хромосоме 88 детей (73,3%).

Таблица 3

Распределение детей по цитогенетическим формам

Формы синдрома Дауна	Первая группа		Вторая группа		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Трисомия 21	65	54,2	23	19,1	88	73,3
Транслокация	14	11,7	7	5,83	21	17,5
Мозаицизм	8	6,67	3	2,50	11	9,2
Итого;	87	72,6	33	27,4	120	100,0

В группу сравнения включили 11 (9,2%) детей с мозаицизмом и 21 (17,5%) ребенка с транслокацией. В контрольную группу вошли 20 здоровых

детей аналогичного возраста, находящиеся на учете в консультативной поликлинике Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра Педиатрии в период с 2019 по 2021 годы.

Критериями включения в наше исследование явились: наличие синдрома Дауна и согласие родителей на участие в исследовании. Критериями исключения явились: коморбидная патология: сенсоневральная тугоухость 4 степени, алалия, служащая противопоказанием к проведению занятий с ребенком и отказ родителей от участия в исследовании.

2.2. Клинико-anamнестические и неврологические исследования

Во время первичного обращения изучали анамнез, проводили объективное обследование и анализировали имеющуюся медицинскую документацию. Наблюдение за детьми осуществляли по разработанному плану наблюдения. На каждого пациента заполняли индивидуальную карту, включающую анамнез течения беременности, психомоторного развития, особенностей возникновения патологических установок, вносили дальнейшую терапию с определением ее эффективности.

Клиническая оценка проводилась регулярно. Полный неврологический осмотр детей проводился несколько раз в год с констатацией жалоб, анамнеза, данных клинико-неврологических, нейрофизиологических, цитогенетических исследований, изучали черепно-мозговую иннервацию, пирамидную, экстрапирамидную, координаторную и рефлекторную сферы, когнитивные и интеллектуальные функции и психический статус.

По анамнестическим данным, пренатальный скрининг СД у 60,3% матерей не проводился, 2 (1,7%) матери от скрининга отказались. Во время беременности у 98 (81,7%) матерей исследования уровня свободного β HGT и PAPP-A в сыворотке крови на 11-13 недель гестации и уровня AFP, свободного HGT и uE3 (несвязанный эстриол) в сыворотке крови на 15-19 недель гестации не проводились. У 8 (6,7%) скрининг констатировал высокие

шансы СД у плода, но все матери пролонгировали беременность. Остальные матери не проходили пренатальный скрининг.

В процессе исследования проведено оценка биоэлектрической активности мозга с помощью электроэнцефалографического исследования (ЭЭГ) головного мозга у 72 детей с СД. С целью изучения состояния сердечно сосудистой системы у 78 детей была проведена ЭХО кардиография (ЭхоКГ). У 41 детей с СД также была проведена аудиограмма с определением степени нарушения слуха. У детей младшего возраста оценивали скорость психомоторного и речевого развития. Определенная доля больных получала нейростимулирующую терапию, согласно назначениям неврологов.

2.2.1. Исследование двигательных нарушений руки.

Двигательные нарушения рук у детей с СД оценивали по Motor Assessment Scale (J. Carr; R Shepherd, 1994) [87]. Шкала имеет несколько разделов по движениям туловища, рук, ног, равновесию и спастичности. Движения рук характеризуют разделы F, G, H – «глобальные движения рукой», «движения предплечья и кисти» и «тонкая моторика». В нашем исследовании применен раздел H - «тонкая моторика», состоящий из 6 действий рук, с 1 баллом за выполнение каждого и максимумом 6 баллами соответственно [11,72,77] (табл. 4).

Моторика кисти служит существенным показателем возможности выполнения повседневных бытовых действий [1, 83]. Для изучения моторики кисти нами применен «Тест с колышками и девятью отверстиями» (Nine - Hole peg test no D. Wade, 1992; D. Goodkin., 1988) [64]. Для оценки ловкости пальцев кисти засекается время на помещение 1 колышка в отверстие при условии работы со всеми колышками. Здоровый ребенок справляется в среднем за 3-4 секунды (27-36 секунд на весь тест).

Достоинствами этого теста являются простота, доступность и скорость, а недостатком – невозможность проведения при выраженных нарушениях функции кисти [81]. Тест в нашем исследовании проведен 49 (40,8 %) детям.

Таблица 4

Инструкция выполнения шкалы MAS (подраздел Н) [J Carr; R Shepherd, 1994]

№	Задание	Балл
1.	Поднять колпачок ручки и положить его обратно. Пациент протягивает руку вперед, берет колпачок и кладет его на стол, ближе к себе.	
2.	Взять бусину из чашки и положить в другую чашку. Чашка содержит 8 бусин. Обе чашки на расстоянии вытянутой руки.левой рукой брать бусины из правой чашки и класть в левую и наоборот.	
3.	Провести горизонтальную линию до пересечения с вертикальной 10 линий за 20 секунд. По крайней мере 5 линий должны точно заканчиваться на вертикальной линии.	
4.	Карандашом быстро ставить точки в клеточках таблицы. По крайней мере 2 точки за 5 секунд. Пациент самостоятельно берет карандаш в положение для письма, ставит точки, а не ударяет по бумаге.	
5.	Взять десертную ложку жидкости и донести до рта. Не позволять наклонять голову навстречу ложке и не позволять проливать.	
6.	Взять расческу и расчесать волосы на затылке.	

Нормой выполнения теста считали $28,6 \pm 3,9$ секунд у мальчиков и $25,6 \pm 3,4$ секунд у девочек.

2.3. Нейропсихологические исследования. Шкалы Стэнфорд-Бине и дошкольная и начальная шкала интеллекта Векслера (WPPSI).

Для исследования умственного развития у детей с СД использовались *Шкала Стэнфорд-Бине* и *адаптированная дошкольная и начальная шкала интеллекта Векслера (WPPSI-IV)*.

Шкала Стэнфорд-Бине предназначена для измерения IQ от 3 до 5 лет, которая состояла из шести вопросов для каждого возрастного уровня [49]. В тесте используется единый показатель уровня интеллекта – IQ. Г. Лефрансуа пишет: «...коэффициент интеллекта равен частному умственному возрасту испытуемого и его реальному возрасту, причем оба возраста измеряются в месяцах, применяется для оценки готовности к школе и распределения учеников в школы разного уровня, кроме балла IQ, тест Стэнфорд-Бине позволяет получить представление о некоторых личностных качествах ребёнка (активность, способность сосредоточиться, усердие, уверенность в себе)» [19].

Тест состоит из четырёх частей:

- Вербальные рассуждения;
- Количественные рассуждения (вычисления);
- Абстрактно-визуальные рассуждения;
- Кратковременная память.

Обработку теста проводили непосредственно после получения результатов, так как последующие задания выдаются после выполнения предыдущих. На тестирование затрачивали 20-25 минут, при этом качественные характеристики фиксировались и интерпретировались независимо от результатов теста.

Г. Лефрансуа пишет: «...тест Стэнфорд-Бине может использоваться как для оценки способностей нормальных детей, так и для детей с особенностями

развития и может служить ранним диагностическим тестом для выявления аутизма, так же для выявления одарённых детей» [19].

Для достоверности результатов требуется квалифицированный опытный экзаменатор, так как медлительность, нерешительность или любые мелкие изменения в формулировках заданий существенно влияют на результат теста [19].

Дошкольная и начальная шкала интеллекта Векслера (WPPSI-Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence) – индивидуальный тест для исследовательских и практических целей изучения когнитивных способностей детей 2,5-7,5 лет. Тестирование проводится в пределах 60-90 минут индивидуально. Шкала интеллекта Векслера колеблется в пределах 20-160 баллов (100±15 баллов) [116].

Тест имеет 2 шкалы (вербальная и невербальная) по 6 разделов. Вербальная оценивает уровни и качество общего развития и образованности: общую осведомлённость, способность к умозаключению и обобщению, словарный запас, математические и логические способности, объем памяти [145]. Невербальная оценивает пространственное мышление, умение соотносить части и целое, аналитико-синтетические способности и внимание [145].

Для объективной оценки психомоторного развития детей до года использовалась шкала Л.Т. Журбы, Е.М. Мастюковой (1981 г.) [13].

2.4. Исследование биоэлектрической активности мозга методом ЭЭГ.

Наиболее информативным и доступным методом обследования, который показывает клиническую картину мозгового функционирования, является электроэнцефалография. Регистрацию ЭЭГ осуществляли с помощью 16-ти канального электроэнцефалографа «Нейрокартограф-1-МБН» с спектральным картированием научно-медицинской фирмы «МБН» (2003 года выпуска) с постоянностью во времени 0,3сек. Скорость «движения

бумаги»-30мм/сек. Значение фильтров высоких частот 30 Гц, сопротивление электродов не выше 10 кОм. Чувствительность каналов составляла 1 мкВ/мм. Калибровочный сигнал был равен 50 мкВ, амплитуда 50 мВт. Все исследования выполнялись в затемнённой шумоизолированной комнате, где ребёнок находился в специализированном кресле или же на руках у матери. ЭЭГ снимали в утренние часы в основном в состоянии физиологического сна, реже в бодрствующем состоянии. Наступление дремотного состояния контролировали по поведенческим критериям (длительность закрывания глаз) и вегетативным показателям (урежение частоты сердечных сокращений и снижение мышечного тонуса). Производилась монополярная запись с использованием программы «Neuro» [147,151].

Процедура наложения электродов, способ их расположения на голове ребёнка соответствовали международной стандартной схеме отведений «10-20%». Запись КЭЭГ униполярная от восьми симметричных точек коры: лобных (FsFd), центральных (CsCd), нижнетеменных (PsPd) и затылочных (OsOd). В качестве индифферентного использовали специальный ушной электрод, надетый на мочку уха ребёнка. Электроды закреплялись на голове с помощью мягкого резинового шлема. КЭЭГ регистрировали в биполярных отведениях. При анализе КЭЭГ учитывали возрастные особенности биоэлектрической активности мозга детей. Описание ритмической активности КЭЭГ проведено на основании трёх критериев идентификации ритма: частотного диапазона, топографической локализации фокуса активности, связи ритмических колебаний с поведением (функциональная реактивность). Интерпретацию данных КЭЭГ проводили по общепринятым критериям с учётом возрастных особенностей. Электроэнцефалограммы позволяли получить объективную оценку состояния биоэлектрической активности головного мозга у обследуемых больных [105,148,149].

ЭЭГ позволяет дифференцировать эпилептические приступы от неэпилептических и классифицировать их [150]:

Электроэнцефалограммы, полученные при исследовании пациентов, согласно модифицированной систематике Х. Людерс 2000 г., могут быть сгруппированы в несколько основных типов [93]:

А. Медленно-волновые паттерны (замедление фоновой активности, периодическое замедление, продолженное замедление);

Б. Эпилептиформные паттерны (спайки, острые волны, доброкачественные эпилептические разряды (паттерны) детства BEDC, комплексы спайк-волна, медленные комплексы спайк-волна, 3-Гц комплексы спайк-волна, полиспайки, гипсаритмия, фотопароксизмальный ответ, ЭЭГ паттерн приступа, ЭЭГ паттерн статуса);

В. Специальные паттерны (избыточная быстрая активность- excessive fast activity, асимметрия, начало сна с БДГ, периодический паттерн, трифазные волны, периодические латерализованные эпилептиформные разряды (PLEDs), паттерн вспышка-подавление, угнетение фоновой активности);

Г. Паттерны комы (альфа-кома, веретенная кома, бета-кома, тета-кома, дельта-кома)

Д. Электроцеребральная инактивность

Е. Нормальная ЭЭГ

2.5. Цитогенетическое исследование у детей с синдромом Дауна.

Кариотипирование – «...цитогенетическое исследование, изучение хромосомного набора человека, позволяющее обнаружить отклонения в структуре и числе хромосом и выявить нарушения хромосом, а кариотип – это полный хромосомный набор клетки человека, который в норме состоит из 46 хромосом, из них 44 аутосомы (22 пары), имеющих одинаковое строение и в мужском, и в женском организме, и одна пара половых хромосом (XY у мужчин и XX у женщин)» [26]. Каждая хромосома несет

гены наследственности, так кариотип 46, XX – норма женского кариотипа, а 46, XY – норма мужского [95].

Отклонения в хромосомном наборе приводят к наследственной патологии, бесплодию, рождению детей с пороками развития [30, 45].

Кариотипирование. Диагностика детей с СД проводилась путем определения кариотипа каждого больного. Хромосомные препараты из культивированной периферической крови готовились по следующей методике: цельную периферическую кровь с добавлением среды 199 и фитогемагглютинина культивировали в течении 72 часов при 37⁰С. Клеточное деление останавливали добавлением колхицина. Гипотония в течении 12-15 мин и 3-4 кратная фиксация клеточной взвеси в метанол уксусной смеси с последующим раскапыванием на предметные стекла. Анализ кариотипов проводился с применением рутинного и G-методов дифференциального окрашивания. Анализировалось 11 метафаз для каждого случая, если наблюдался мозаицизм, то количество анализируемых клеток увеличивалось.

Рекомендации по забору крови:

Кровь из вены берется натощак в асептических условиях. Если больной болен каким-либо инфекционным заболеванием (ОРВИ, ОКЗ и др.), то забор крови можно делать через 2 недели после выздоровления. Больные перед забором крови в течении 2 недель не должны принимать антибиотики. У новорожденных кровь рекомендуется брать через 2 недели после рождения.

Постановка культуры лимфоцитов человека:

В шприц с 0,2 мл рабочего раствора гепарина набираем периферическую кровь 2,0 мл. Добавить 0,1 мл ФГА, 6,0 мл среды, 1,0 эмбриональной телячьей сыворотки и 1,0 мл крови в боксовом помещении.

Поставить в термостат 37⁰С на 72 часа.

Обработка культур лимфоцитов и приготовление хромосомных препаратов:

За 3 часа до окончания культивирования добавить 0,2 мл 10Y колхицина. Центрифугировать 6 мин на 1,5 тыс.об/мин. Удалить надосадочную жидкость. Добавить 7,0 мл теплый гипотонический раствор хлорида калия на 13 минут при 37⁰С.

Приготовить фиксатор – метанол – уксусная смесь в соотношении 3:1 (18,0 мл метанола + 6,0 ледяной уксусной кислоты на 1 большого). Поставить в холодильник. Центрифугировать кровь 6 мин на 1,5 тыс.об/мин. Удалить надосадочную жидкость.

Добавить охлажденный фиксатор 7-9,0 мл, резко ресуспензировать, пользуясь пастеровской пипеткой с резиновой грушей 2-3 мин. Поставить в холодильник на 10 мин.

Центрифугировать 6 мин на 1,5 тыс.об/мин. Удалить надосадочную жидкость.

Добавить охлажденный фиксатор 7-9,0 мл, резко ресуспензировать 2-3 мин. Поставить в холодильник на 15 мин. Центрифугировать 6 мин на 1,5 тыс.об/мин. Удалить надосадочную жидкость. Добавить охлажденный фиксатор 7-9,0 мл, резко ресуспензировать 2-3 мин. Поставить в холодильник на 15 мин. Центрифугировать 6 мин на 1,5 тыс.об/мин. Удалить надосадочную жидкость. Добавить охлажденный фиксатор 0,5-1,0 мл.

Поставить в холодильник на 1 час. Ресуспензировать. Раскапывать на обезжиренные (смеси Никифорова), охлажденные влажные стекла над пламенем спиртовки по 3-5 капель на стекло на 4 стекла. Стекла маркировать. Оставить при комнатной температуре на 2-3 суток.

Окрашивать краской Романовского–Гимза, разведенной водопроводной водой в соотношении 1:3 в течении 5 мин.

Данный метод окрашивания называется рутинным и позволяет увидеть числовые и грубые структурные нарушения.

Анализ кариотипов проводился с применением рутинного и G- методов дифференциального окрашивания.

Анализировалось 11 метафаз для каждого случая, если наблюдался мозаицизм, то количество анализируемых клеток увеличивалось.

2.6. Способ немедикаментозной коррекции когнитивной сферы детей с синдромом Дауна

В настоящее время нет никаких сомнений в том, что дети с СД обучаемы: они могут научиться самостоятельно ходить, есть, одеваться, общаться с окружающими и говорить, играть, учиться и дружить со своими сверстниками, заниматься спортом и творчеством. Как у любого из нас, у человека с СД есть свои сильные и слабые стороны, привычки и предпочтения, увлечения и интересы [60,125].

Чтобы достичь наибольшей положительной динамики в обучении, воспитании, социализации детей с СД, необходимо регулярно выполнять с ними упражнения для развития слуховой и зрительной системы. Следует обратить внимание на тот факт, что ведущим недостатком детей данной нозологической группы является нарушения целостности восприятия окружающей мира. Так как для освоения нового материала им требуется больше времени, чем обычным детям, необходимо очень много стимулов и мотивации [22,55,130].

Обучение детей с СД требует особого подхода. Им трудно овладеть даже начальными математическими навыками, необходимыми в повседневной жизни. Numicon – одно из средств современного педагогического арсенала, предназначенное для обучения детей азам математики на практике, усвоению опыта при наблюдении и запоминании, узнавании шаблонов и их решения [125].

Numicon имеет представления чисел с 1 до 10 в виде разноцветных пластиковых форм-шаблонов, что делает числа легкоусвояемыми в

зрительном и тактильном диапазоне. Формы Numicon способствуют запоминанию паттернов и соотношения их с определенными числами. Формы различного цвета и размера имеют определенное число отверстий [125].



Рис 4. Программа «Numicon»

2.6.1. Корректирование речи и улучшения памяти с методом FORBRAIN.

От того, насколько эффективно ребенок воспринимает слуховую информацию, зависит качество его учебы и общения с окружающими. Для тренировки процесса обработки поступающих в органы слуха сведений используется FORBRAIN – уникальный прибор, созданный авторами технологии «Томатис» [128].

На первый взгляд приспособление похоже на наушники с микрофоном, но в нем имеются специальные датчики, задачей которых является прием и усиление голоса пользователя. Звуковой сигнал передается через костный слух (посредством костной структуры), так что уши остаются свободными и могут воспринимать внешние стимулы [148].

FORBRAIN является одним из лучших методов для коррекции нарушений речи. Он помогает избавиться от целого ряда проблем: заикания, алалии разных видов, нечеткости дикции, плохого произношения звуков, логофобии, неуверенности речи, дизартрии.



Рис.5. Метод «Forbrain»

Во-первых, звук собственного голоса начинает восприниматься более «четким», «чистым». Из него исчезают мешающие восприятию «примеси». Это не только снимает дискомфорт, но и благоприятно воздействует на работу всех систем организма, поскольку налаживается быстрая связь между речевым и слуховым аппаратами, а также мозгом.

Во-вторых, становится легче «управлять» голосом. Повышаются его характеристики.

В-третьих, повышается способность к сенсорной интеграции. Результат достигается благодаря более качественному использованию костного слуха. В мозг будут поступать не только слуховые сигналы, но и информация, прошедшая путем костной проводимости. Мозг научится воспринимать сведения из нескольких источников, что повысит эффективность его работы. Это благоприятно сказывается на памяти и способности к концентрации [1].

Методика воздействует напрямую на речевой центр коры головного мозга, заставляя ее активнее обрабатывать акустические сигналы высокой частоты. Это важно, поскольку именно высокие сигналы серьезнее всего воздействуют на мозг. Результатом становится повышение уровня активности [134].

Кроме этого, Forbrain используется для «обновления» словарного запаса. В мозгу будут сформированы новые методы общения вместо уже привычных. Результатом является эффективная коррекция речи у детей [139].

Когда ребенок во время занятия начинает говорить в микрофон, звук проходит специальную обработку динамическим фильтром и посредством костной проводимости воспринимается в уже «очищенном» виде, с откорректированным тембром и интенсивностью голоса. Есть у фильтра еще одна задача: он усиливает звуки высоких частот и одновременно уменьшает количество низких частот, поскольку именно высокие частоты играют стимулирующую роль для коры головного мозга. Направления и методы разные, а принцип один – от периферии к центру [148].

2.7. Статистический анализ.

Статистическую обработку результатов исследования проводили методами вариационной статистики с помощью программ Microsoft Office Excel-2019 с вычислением среднего квадратического отклонения и средней арифметической ошибки по способу моментов ($M \pm m$), среднего квадратического отклонения (σ), медианы, моды и межквартильных интервалов. Для определения статистической значимости полученных измерений использовались критерии достоверности различий Стьюдента (t) и степень достоверности (P) для данных с нормальным распределением, различия принимали достоверными при 95% доверительном интервале ($P \leq 0,05$).

Таким образом, в основу исследования были положены данные обследования 120 детей в возрасте от 3 до 12 лет с СД, состоящих на учете в Республиканском центре «Скрининг Матери и ребенка». Дальнейшее исследование проводилось в клинике «Реацентр Ташкент», в Ташкентском областном детском многопрофильном медицинском центре и негосударственном образовательном учреждении «УМНИЧКА» в период 2019 - 2021 годах. Из всех обследованных детей, количество мальчиков

(n=75) среди них преобладало над количеством девочек (n=45). Диагноз устанавливали на основании результатов цитогенетических и клико-неврологических исследований с определением характерного для синдрома Дауна фенотипа. Среди цитогенетических вариантов у детей с СД превалирует форма трисомия 21. Общие и специальные методы обследования системы и органов данных детей проводились с привлечением соответствующих специалистов -неврологов, генетика, психиатров и т.п. У детей с синдромом Дауна были выполнены клико-неврологические, нейрофизиологические (ЭЭГ) и цитогенетические методы исследования, также была прослежена их динамика.

Исследование когнитивной сферы и интеллекта проводились по шкале Стэнфорд-Бине для детей в возрасте от 3 до 6 лет и шкале Векслера (WPPSI-IV) с субтестами для детей в возрасте от 7 до 12 лет, адаптированных для детей. Для оценки моторного развития ребенка в исследовании использовались: «Шкала оценки моторики» (MAS), предложенная J. Catt и R Shepherd, (1994), и тест «кольшка с девятью отверстиями», предложенный D. Wade (1992). Кроме этих, применялись методы «Numicon» и «Forbrain» для улучшения когнитивной сферы, повышения умственных способностей и развития речи.

Также, сформирована контрольная группа, состоящая из 20 психоневрологически здоровых детей, находящихся на учете в консультативной поликлинике в Республиканского специализированного научно-практического медицинского центре Педиатрии за период с 2019 по 2021 годы.

§ 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДАУНА

Для достижения цели и решения поставленных задач проведено клиническое обследование 120 детей с СД. Диагноз устанавливали на основании результатов цитогенетических и клинико-неврологических исследований с определением характерного для синдрома Дауна фенотипа. По цитогенетической форме все дети были разделены на две группы: основную группу составили 88 детей (73,3%) с трисомией по 21 хромосоме при СД. Группу сравнения составили 11 детей (9,2%) с мозаицизмом и 21 ребенка с транслокацией (17,5%). Все дети были зарегистрированы в Республиканском центре «Скрининг Матери и ребенка». Контрольную группу составили 20 здоровых детей, аналогичного возраста.

3.1. Особенности анамнестических данных детей с синдромом Дауна

По анамнестическим данным, на момент рождения пробанда, возраст матери от 19 до 25 лет составлял 36 (30%) женщин, в возрасте от 26 до 35 лет 52 (43,3%) женщин и 32 (26,7%) женщины в возрасте от 36 лет до 49 лет. Изучение возраста отцов на момент рождения детей с СД показало, что 37 (40,4%) были в возрасте 36 лет и старше (рис.6). Из 120 родителей пробанда 95 % не были родственным, наследственность не отягощена.

Таким образом, наблюдаемые нами дети с СД родились в основном у женщин в возрасте 20-30 лет, а отцы в среднем 30-45 лет.

Проанализировали пренатальный и перинатальный анамнез всем участникам исследования принимая в учет результаты анкетирования, бесед с родителями и данных амбулаторных карт. Отмечено, что превалировал отягощенный пре- и перинатальный анамнез.



Рис.6. Показатели возрастного анализа родителей детей с синдромом Дауна

Все факторы риска, которые могли повлиять на проявление синдрома Дауна, были разделены по группам:

1) Пренатальные факторы риска: возраст матери младше 19 и старше 36 лет, аборт, хронические соматические патологии, эндокринные патологии матери, вредные привычки и профессиональная вредность матерей.

2) Перинатальные (период с 22 недели внутриутробного развития до 7 дня внеутробной жизни) факторы риска: нарушения в течение беременности: хроническая гипоксия плода, анемия, угроза выкидыша и сохранение беременности приемом медикаментозных средств в первом триместре беременности, гестозы беременности, острые инфекции во время беременности, внутриутробные инфекции и обострение хронических заболеваний. Этот период также включал и осложнения в интранатальном периоде - во время родов и осложнения постнатального периода, которые имели большое значение в формировании синдромов перинатального развития у детей с СД.

Согласно полученным данным о перинатальных факторах риска (нарушение течение беременности) наличие хронической гипоксии у плода встречались чаще и составляли 68% случаев в первой группе и 37,5% в группе сравнения. Обращает на себя внимание такие факторы как приём медикаментозных средств, с целью сохранения беременности на ранних сроках, которое преобладало в основной группе над группы сравнения (32%

и 25% соответственно). В 40% случаев встречались угроза прерывания беременности в основной группе, тогда как в группе сравнения этот показатель составил 25%. Обострение хронических заболеваний у матерей и анемия: преобладающая 1 степень в обеих группах и 2 и 3 степень анемии, встречающаяся больше в основной группе детей с СД, также оказало влияние на течение беременности и развитие ребенка. Острая инфекция и гестозы были выявлены у 28 матерей основной группы, тогда как в группе сравнения отмечалось у 3-х матерей. Такие фоновые заболевания у матерей, как заболевания почек (22,7% и 3,1%), гипертензионный синдром (34% и 3,1%), заболевания щитовидной железы (54% и 25%), сахарный диабет только у матерей основной группы (3,4%), сопутствующее вирусное и бактериальное отягощение (TORCH) у 61% основной и 31 % в группе сравнения, хронические заболевания ЖКТ у 36,4% и 9,4% соответственно, также оказало свое влияние на формирование и развитие детей с СД.

Необходимо отметить, что признаки преэклампсия отмечались у 90% основной группы и 40 % группы сравнения. К сожалению, СД является генетическим заболеванием, по данным литературы встречаемость патологичных генов и риск рождения больного ребенка возрастает под влиянием вредных факторов во время беременности. По данным нашего исследования неблагоприятные факторы чаще встречались в группе матерей с трисомией, чем в группе сравнения с мозаицизмом и транслокацией, что явилось причиной формирования у детей с СД коморбидных патологий.

Были проанализированы факторы, влияющие на развитие синдромов перинатального поражения ЦНС в интранатальном периоде (таб.6).

Таблица 5

Сравнительная характеристика особенностей течения антенатального периода у матерей в группах наблюдения.

Факторы риска	I-группа, n=88		II-группа, n=32	
	Абс	%	Абс	%
Угроза выкидыша	40	45,5	8	15,6
ОРВИ	76	86,4	13	40,6*
Анемия				
1 ст	52	59,1	25	78,1
2 ст	25	28,4	4	12,5
3 ст	16	18,2	1	3,1
Гестозы				
1 половины	28	31,8	2	6,2
2 половины	36	40,9	1	3,1
Заболевания почек	20	22,7	1	3,1
Гипертензионный синдром	30	34	1	3,1*
Заболевания щитовидной железы	48	54,5	8	25
Сахарный диабет	3	3,4	-	
TORCH	54	61	10	31,3*
Заболевания ЖКТ	32	36,4	3	9,4
Маловодие	22	25	5	15,6
Многоводие	31	35,2	6	18,8
Грязные околоплодные воды	40	45,4	3	9,4
Воспалительные заболевания гениталий	24	27,2	1	3,1
Хроническая гипоксия плода	60	68,1	12	37,5*
Преэклампсия	80	90,9	13	40,6*
Родственный брак	8	9,1	4	12,5

Примечание: * достоверность различия показатели сравниваемых групп $P < 0,05$

Таблица 6

Факторы, влияющие на развитие синдромов перинатального поражения ЦНС в интранатальном периоде

Факторы	Контрольная группа (n=20)		Основная группа(n=88)		Сравнительная группа(n=32)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Длительный безводный промежуток	0	0	12	13,6	4	12,5*
Преждевременный разрыв плодных оболочек	0	0	8	9,1	2	6,3*
Отслойка плаценты	0	0	7	7,9	3	9,4*
Слабость родовой деятельности	0	0	16	18,2	8	25,0*
Кесарево сечение	2	10	21	23,9	7	21,9
Аномалии родовой деятельности	1	5	28	31,8	7	21,9
Острая гипоксия плода	0	0	32	36,4	8	25,0*

Примечание: *достоверность различия показатели сравниваемых групп $P < 0,05$

В интранатальном периоде в связи с преждевременным разрывом плодных оболочек отмечалось рождение детей с СД с низким гестационным возрастом у матерей основной и группы сравнения 9% и 6%, и отслойки плаценты у 8% и 9% соответственно. В основной группе недоношенными были 23 детей (19,2%) срок гестации составил в среднем $35,0 \pm 1,2$ недель, массы тела от 1500 до 2000г.

На развитие повреждающих факторов у новорожденных большое влияние имеет тактика нерационального введения родов, применение инструментальных пособий, операция кесарева сечения.

Патология родового периода, завершившаяся оперативно встречалась фактически с равной частотой обеих группах – соответственно: 23,9% и 21,9%, длительный безводный период 13,6 и 12,5%, отслойка плаценты 7,9%-9,4% случаев. Большинство детей основной группы с СД (77 детей-87,5%) закричали не сразу после рождения. Асфиксию в родах средней степени тяжести перенесли 32 (36,4%) ребенка, состояние по шкале Апгар которых оценивалось 4-6 баллов к концу первой минуте жизни. Тяжелую асфиксию – у 11 (12,5%) детей данной группы по шкале Апгар оценивалось 3 балла, при дальнейшем исследовании у этих детей с СД был диагностирован врожденный порок сердца (ВПС) и приняты неотложные реанимационные процедуры. У 4 (%) детей группы сравнения при рождении состояние было тяжелое и у 8 (%) средней тяжести. У обследованных детей судорожный синдром в первые сутки жизни констатирован у 7 (5,8%) детей.

По росту-весовым параметрам у 54 (45%) детей с СД диагностирована задержка внутриутробного развития (ЗВУР). Ретроспективное нейросонографическое обследование выявило признаки церебральной ишемии у 56 (63,6%) детей с СД основной группы и у 12 детей (37,5%) группы сравнения. Незрелость структур головного мозга на НСГ определялась у 38 (43,2%) детей и у 6 (18,8%) детей в исследуемых группах. Также отмечались нарушения ликвороносной системы с дилатацией желудочков первой и второй степени, с расширением межполушарной щели и усилением пульсации сосудов у 36 (40,9%) детей основной группы и 9 (28,1%) детей группы сравнения. Гипоксико-геморрагические поражения головного мозга определялись у 37 (42,0%) детей основной группы и 10 (31,3%) детей группы сравнения.

Таким образом, под влиянием неблагоприятных факторов на течение беременности, осложнение в интранатальном периоде, с изменениями в данных нейросонографических исследований привело к формированию у детей с СД как основной группы, так и группы сравнения синдромов перинатального поражения нервной системы.

К первому месяцу жизни дети с синдромом Дауна имели сформировавшиеся синдромы перинатального поражения нервной системы: синдром вегето-висцеральных расстройств, синдром двигательных расстройств и ликворно-сосудистой дистензии в изолированной и сочетанной форме.

Таблица 7

Этапы в развитии обследованных детей.

Навыки	Основная группа (n=88)	Сравнительная группа (n=32)	Здоровые дети (n=20)
	Средний возраст (месяцы)	Средний возраст (месяцы)	Средний возраст (месяцы)
Начали улыбаться	3,5±0,2	2,0±0,1	1,0±0,1
Начали переворачиваться	8,1±0,1	7,2±0,4	5,7±0,2
Начали сидеть	11,3±0,2	9,4±0,8	7,5±0,8*
Начали ползать	16,2±0,3	13,2±1,0	8,3±0,2*
Начали вставать	18,0±0,1	15,6±0,2	9,1±0,3
Начали ходить	25,7±0,2	20,5±0,3	13,4±1,0
Начали говорить	24,3±1,2	17,8±0,02	10,5±0,1*
Словарный запас к году	2±1	4±1	10±2*
Говорили предложения	40±0,13	34,6±0,03	21,3±0,2*

Примечание: * - достоверность данных между группами (P<0,01)

Для детей с СД характерно отставание в психомоторном развитии по сравнению со здоровыми детьми. У большинства детей (98,3%) выявились диффузная гипотония и гипермобильность суставов в неонатальном периоде, поэтому двигательные навыки формировались с отставанием, особенно в

основной группе детей с СД, чем в группе сравнения с мозаицизмом и транслокацией (табл.7).

Отставание в моторном развитии у детей с СД и возраст формирования таких двигательных навыков как способность самостоятельно сидеть, ползать и ходить достоверно отличались от показателей здоровых детей. В основной группе детей с СД навык сидеть формировался в среднем к 9-10 месяцам. Навык ползания формировался к 1 году и сохранялся длительно. Навыки самостоятельной ходьбы формировались в среднем после 2-х лет. Отдельно хотелось бы отметить о задержке развития мелкой моторики, которая также сопровождала детей с СД. Такие двигательные акты как удержание игрушки, умение удерживать ложку также формировались с заметным опозданием, что соответствует данным литературы о задержке психо-моторного развития у детей с СД. Кроме этого, ретроспективные анализы медицинских карт показали, что у этих детей были слабые неадекватные проявления эмоциональных реакций (реакция оживления при виде знакомых взрослых, радость от любимой игрушки), позднее гуление, с чем было связано позднее формирование речи и как следствие, недоразвитие речевых функций (дизартричная речь, малый словарный запас, позднее появление связанной речи). Необходимо отметить, что все обследованные дети с СД испытывали трудности с глотанием и речью различной степени из-за высокого аркообразного неба, маленькой верхней челюсти, а также низкого мышечного тонуса в языке и слабых мышц ротовой полости. На фоне сохранности фонематического слуха продуктивность экспрессивной речи угнетена. Общение происходило посредством простых слов и жестов. Дети не всегда правильно называли предмет, однако движениями и жестами могли отобразить, что ним делают.

3.2. Коморбидное состояние у детей с синдромом Дауна.

Дети с СД часто заболевают и тяжелее переносят «детские инфекции», часто заболевают пневмониями, средними отитами, ОРВИ, аденоидами,

тонзиллитом, а состояние иммунитета и врожденные пороки обуславливают их летальность до 5 лет жизни.

Как правило, по данным ретроспективного анализа медицинских карт, у детей с СД соматический статус также страдает. Необходимо отметить, что у детей основной группы с СД сопутствующими были врожденные пороки сердца (38,3%), которые сочетались с различной степенью тугоухости (35,8%), что отрицательно влияло на темпы психомоторного развития.

Патологии зрения в виде косоглазия диагностированы у 90 детей (75,0%), нистагм – у 31 ребенка (25,8%), врожденные катаракты – у 3 (2,5%) детей, глазной альбинизм констатировали у 1 пациента (0,8%), частичная атрофия диска зрительного нерва – у 4 (3,3%), ангиопатия сетчатки – у 6 (5%), ретинопатия – у 2 (1,7%), нарушения рефракции – у 33,3% детей.

В нашем исследовании у детей с СД в анамнезе очень часто отмечалась патология ЛОР органов: аденоиды, хронический тонзиллит, риносинусит, отиты. Из-за частых эпизодов заболеваемости дети с СД часто входили в группу часто болеющих детей, заболевания верхних дыхательных путей приводили к повторным пневмониям, часто затяжного характера, что также отрицательно сказывалось на психомоторном развитии детей с СД.

Из всех обследованных у 9 (7,5%) детей с СД выявлены разные типы судорог (преобладали генерализованные тонико-клонические судороги). У 4 (44,4%) детей дебютом были фебрильные судороги, как правила возникали после 1 года на фоне высокой температуры. У 5 (55,6%) детей отмечалась трансформация судорог после 5 лет в афебрильные. Необходимо отметить, что судороги не выявлялись ни у одного ребенка группы сравнения, в которую входили дети с СД с мозаичной формой и транслокацией. У 24 (27,3%) детей до 5 лет в основной группе и у 8 (25%) детей группы сравнения отмечались сопутствующие аффективно-респираторные пароксизмы.

Для детей с СД характерны низкий рост и признаки ожирения. ИМТ, рост и окружность головы доношенных детей с СД при рождении были

нормальными, но позже снижались до одного стандартного отклонения данных ВОЗ [www.who.int].

С целью изучения состояния эндокринной системы у 45 детей с СД были сданы анализы крови на ТТГ, Т4, Т3, из которых у 37 (82,2%) детей с СД был повышен уровень ТТГ и снижен возрастного уровня свободного гормона Т4. Врожденный гипотиреоз констатирован у 8 (17,8%) детей с СД, у 4 из них неонатальный скрининг заболевание не диагностировал.

Таким образом, дети с СД страдают от сопутствующих синдромов перинатального поражения нервной системы в первый год жизни, которые развиваются в результате неблагоприятных влияний в ante- и интранатальном периоде. В последующем на темпы отстающего психомоторного развития, с формированием когнитивного дефицита, свое негативное влияние оказывали сопутствующие врожденные пороки сердца и других органов и систем, различные степени тугоухости, зрительные нарушения, нарушение гормонального фона, статус часто болеющего ребенка с сопутствующим судорожным синдромом, наиболее выраженными у детей основной группы с СД с трисомией.

3.3. Особенности неврологического статуса детей с синдромом Дауна.

Диагноз СД ставится сразу в первые дни после рождения, так как существует определенный фенотипический набор признаков, характерных для этого заболевания, который подтверждается методом кариотипирования. Необходимо отметить, что для детей основной группы характерны все фенотипические признаки, которые наблюдаются у обследованных детей с СД с трисомией (табл.8).

У детей с мозаичной формой СД степень выраженности фенотипа зависит от степени вовлечения в процесс, поэтому дети с мозаицизмом имеют гармоничную внешность, но с присутствием отдельных фенотипических признаков, что подтвердило и наше исследование. По данным литературы мозаицизм характеризуется менее выраженными

фенотипическими признаками, которые связаны с тем, что в процесс вовлекаются не все клетки и ткани [95].

Таблица 8

Характерные фенотипические признаки обследованных детей с СД

№	Фенотипические изменения	Основная группа (n=88)		Сравнительная группа (n=32)		Контрольная группа (n=20)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1.	«Плоское лицо»	86	97,7	25	78,1	0	0
2.	Брахицефалия (аномальное укорочение черепа)	88	100,0	28	87,5	0	0
3.	Эпикантус (вертикальная кожная складка, прикрывающая медиальный угол глазной щели)	88	100,0	29	90,6	0	0
4.	Плоский затылок	83	94,3	17	53,1	5	25*
5.	Короткие конечности	85	96,6	23	71,9	6	30*
6.	Брахимезофалангия (укорочение всех пальцев за счёт недоразвития средних фаланг)	74	84,1	15	46,9	0	0
7.	Бороздчатый язык	79	89,8	12	37,5	2	10*
8.	Поперечная ладонная складка (называемая также «обезьяньей»)	81	92,0	29	90,6	0	0
9.	Короткая широкая шея	68	77,3	23	71,9	8	40*

10.	Короткий нос	82	93,2	14	43,8	7	35*
11.	Деформация грудной клетки, килевидная или воронкообразная	44	50,0	19	59,4	1	5*

Примечание: * - достоверность данных между группами ($P < 0,05$)

Как у детей основной группы с СД с трисомией, так и у детей с мозаицизмом и транслокацией было характерно плоское лицо и переносица с маленьким носом, брахицефалия-укороченный череп и плоский затылок. Одним из самых ярких признаков СД является эпикантус, который представляет собой кожную складку, нависающая над внутренним краем глаза, что придает лицу ребенка с СД монголоидность. Необходимо отметить что такой признак как высокое готическое небо и аномальные зубы у детей с мозаицизмом встречались только в 3-х случаях (27,3%). Такие фенотипические признаки как короткая шея, клинодактилия, килевидная форма грудной клетки также часто встречались у детей с СД. Детей, рожденных с 47 хромосомами, еще называют "детьми солнца", известно всем что независимо от национальной принадлежности они имеют одинаковую стандартную внешность с определенным набором фенотипических признаков. Они добры, ласковы и терпеливы, веселы и счастливы, правдивы, доброжелательны. Но, к сожалению, очень часто рождение такого ребенка отрицательно воспринимается, хотя рождение ребенка с СД считается случайностью и общеизвестными факторами риска рождения являются возраст матерей, возраст отцов старше 40 лет.

Почти у всех родителей обследуемых групп с СД отмечались жалобы на признаки вегетативной дисфункции в виде мраморности кожных покровов (у 52 (59,1%) детей основной группы и 13 (40,6%) детей группы сравнения), гипергидроза ладоней и стоп (у 70 (79,5%) детей основной группы и 20 (62,5%) детей группы сравнения), метеолабильности (у 80 (90,9%) основной группы и 18 (56,3%) детей группы сравнения), признаки астенизации

нервной системы в виде повышенной утомляемости (у 72 (81,8%) детей основной и 20 (62,5%) в группе сравнения), раздражительности (у 50 (56,8%) детей основной и 16 (50%) детей группы сравнения), нарушения сна – у 50 (56,8%) детей первой и 9 (28%) детей группы сравнения, выражающиеся в позднем засыпании и частых пробуждениях среди ночи, с трудностью засыпания, тревожности в поведении (у 37 (42%) детей основной группы и 9 (28%) детей группы сравнения), эмоциональной лабильности у всех пациентов обеих групп. Таким образом сравнительный анализ результатов исследования показал, как симптомы астенизации так и вегетативную дисфункцию более выраженную в основной группе детей с трисомией при СД. Необходимо отметить, что наряду с данными жалобами вегетативного сдвига родители часто жаловались на ожирение, повышенную сальность волос и сухость кожи, частые запоры, что также являются элементами вегетативной дисфункции у детей с СД.

При оценке неврологического статуса были выявлены некоторые особенности в каждой группе детей (рис.7)



Рис.7. Данные объективного неврологического обследования у детей с СД.

Изучение ЧМН выявило лёгкое нарушение конвергенции, горизонтальный установочный нистагм в крайних отведениях у основной группы в 24% случаев (21 ребенок) а у детей сравнительной группы в 31,3%

(10 детей), косоглазия 36% и 31% соответственно, лёгкого центрального типа парез лицевого нерва и асимметрию лица – у 33% и 28% соответственно, девиации языка у 42% детей основной группы и 36% детей сравнительной группы.

При исследовании двигательной сферы у большинство детей основной группы и у 78% группы сравнения отмечался изменённый мышечный тонус, чаще в виде диффузной мышечной гипотонии. Со сниженным тонусом мышц мы связываем и отмечающуюся у детей с СД гипермобильность суставов. При исследовании сухожильных рефлексов у половины наблюдаемых детей в основной группе – 51,1% (45 детей), а в сравнительной у 46,9% (15 детей) детей с СД выявлена анизорефлексия. У 54 детей (61,3%) с СД основной группы и 17 детей (53,1%) констатированы равномерно повышенные рефлексы, но не патологические. Это было обусловлено расширением зон сухожильных и периостальных рефлексов у 24 детей (27,3%) основной группы и 6 детей (18,8%) группы сравнения.

Неустойчивость в позе Ромберга, неуверенность и интенция в координаторных пробах, при выполнении пальценосовой пробы в основной группе у 79 детей (89,8%) и 23 детей (71,9%) группы сравнения, особенно в позе Ромберга – у 80 детей (90,9%) основной группы и 25 детей (78,1%) группы сравнения, наблюдений и характеризовали синдром легкой мозжечковой и подкорковой недостаточности. Необходимо отметить, что по данным литературных источников, координация движений у детей с СД формируется к 7 годам, поэтому эти исследования проводили у детей с 7 лет, такие показатели мелкой моторики по шкале MAS и выполнение теста 9 колышек проверялись у детей с СД, которые могли выполнить задания шкал и тестов самостоятельно.

При исследовании тонкой моторики по шкале MAS исследования проводились у детей трех групп старше 7 лет. Необходимо отметить, что бальные показатели в группе детей с мозаицизмом и транслокацией составила в среднем 5,5 баллов, тогда как в группе детей с трисомией

составила 4 балла. По результатам исследования теста 9 колышек, в основе исследования лежит оценка ловкости пальцев кисти, с регистрацией времени, затраченного на помещение 9 ти колышек. При этом мы исследовали доминирующую руку, в основном правую. По результатам проведенного тестирования также у детей старше 7 лет мы тоже можем сказать, что тонкая моторика у детей с трисомией страдает больше, чем в группе сравнения, с мозаицизмом и транслокацией.

Таким образом у детей с СД констатирована моторная неловкость, несформированность тонких дифференцированных двигательных актов, более выраженная в основной группе с СД с трисомией.

Таблица 9

Результаты оценки тонкой моторики кисти у детей с СД.

№	Тесты и шкалы	Основная группа (n=23)	Группа сравнения (n=10)	Контрольная группа (n=9)
1.	MAS (бал)	4 балла	5,5 баллов	6 баллов
2.	9 колышек (сек) доминантная рука правая	Мальчики-60 Девочки-60	Мальчики-45 Девочки- 40	Мальчики-29 Девочки-27

В неврологические обследования детей с СД были обнаружены когнитивные, интеллектуальные, речевые, слуховые нарушения различной степени выраженности. При выполнении проб на праксис отмечалось значительное ухудшение: они с трудом повторяли движения руки и словесные указания врача, а также не смогли продемонстрировать конструктивный праксис (80%). При осмотре гнозиса у этих детей выявлены признаки астереогноза (84,2%). Отмечались нарушения пространственных представлений (35%). Также выявлены нарушения координации. Выполнение графических проб затруднено, графические навыки хаотичны.

На фоне сохранности фонематического слуха продуктивность экспрессивной речи угнетена. Общение происходило посредством простых слов и жестов. Дети не всегда правильно называли предмет, однако движениями и жестаами могли отобразить, что ним делают.

Задержка психомоторного и речевого развития обусловлены: «...особенностями строения артикуляционного аппарата, мышечной гипотонией, снижением слуха, низким объемом памяти, не развитыми высшими корковыми функциями, структурными особенностями головного мозга» [92]. Что сходится и с нашими результатами исследования.

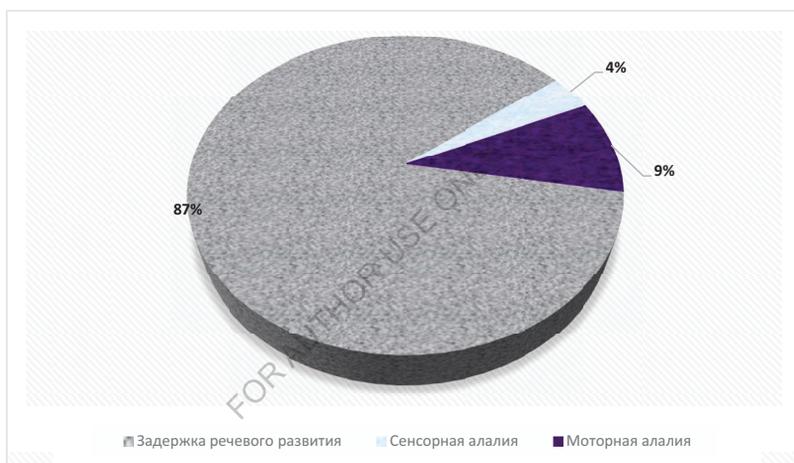


Рис.8 Виды дизартрии у детей с СД

Основными синдромами нарушения речи была дизартрия, которая отмечалась у 105 детей (87,5%): задержка речевого развития у 91 (86,7%) ребенка с СД, сенсорная алалия у 4 (3,8%), а моторная – у 10 детей (9,5%) с СД.

3.4. Инструментальные исследования у детей СД

3.4.1. Показатели электрофизиологической картины слуха у детей с синдромом Дауна

С целью оценки состояния функции слухового анализатора был проведен комплекс аудиологических тестов объективной аудиометрии под естественным сном у 41 (34,2%) детей с СД: коротколатентные вызванные слуховые потенциалы (КСВП), задержанная вызванная отоакустическая эмиссия (ЗВОАЭ), продукт искажения отоакустической эмиссии (ПИОАЭ), а также акустическая импедансометрия. Из общего количества обследованных детей у 16 (39,0%) тесты ЗВОАЭ и ПИОАЭ - показали ответ «не прошел» с обеих сторон, у 3 детей (18,8% из 16 детей) с одной стороны, что указывало на наличие слуховой дисфункции данной группы. Таким образом, детям, где первичный слуховой скрининг показал наличие нарушений слуха были далее проведены КСВП (по воздушной и костной проводимости) и мультиASSR тесты для определения степени и типа нарушения.

По данным КСВП (воздушной проводимости) детекция V пика на уровне 20-25 дБ регистрировалась у 2 детей (4 ушей), 35-40 дБ соответствовала у 8 детей (16 ушей), в пределах 45-55 дБ у 4 детей (8 ушей), 60-65дБ у 3 детей (6 ушей). Степень и тип нарушения слуховой дисфункции был подтвержден также данными МультиASSR и костного КСВП, где ход кривой аудиограммы соответствовал кондуктивному типу нарушения слуха, а детекция V пика регистрировалась на уровне 10-15дБ у 13 детей, 20-25 дБ у остальных 6 детей. Для детализации и оценки состояния среднего уха проведена регистрация акустических рефлексов и тимпанометрия. Акустические рефлексы не регистрировали на частоте 500, 1000 и 2000 Г в большинстве случаев у 9 детей (56,2%), отсутствие регистрации на всем диапазоне частот отмечалось у 2 детей (12,5%).

Слуховые пороги, указывающие на более тяжелую степень нарушения слуха, более чем 85дб было обнаружено у 4 детей. Полученная кривая аудиограммы, тестами МультиASSR также подтверждала данную слуховую дисфункцию. Из анамнеза, у этих детей с синдромом Дауна сенсоневральная глухота вызвана приемом аминогликозидного антибиотика по показаниям тяжелой пневмонии. Костное КСВП соответственно в данном случае

показало детекцию V пика на уровне 70-75дБ (3 ушей), 80дБ в одном ухе, что подтверждало сенсоневральный тип нарушения слуха (Рис.9).

Результаты объективной аудиометрии у ребенка с синдромом Дауна. ЗВЛАЭ- «не прошел» ответ с обеих сторон, КСВП – детекция V пика на уровне 50-55 дБ с обеих сторон. Двусторонняя кондуктивная тугоухость II степени (Рис.10).

Таким образом, проведенная комплексная объективная аудиометрия функции слухового анализатора у 41 детей с синдромом Дауна подтвердила слуховую дисфункцию в 45,7% случаях, а именно у 16 детей. Доминирующей формой нарушения слуха у данной группы детей была кондуктивная тугоухость, подтвержденная костно – воздушной разницей соответствующих аудиологических тестов (костной и воздушной КСВП), а также данными акустической тимпанометрии.

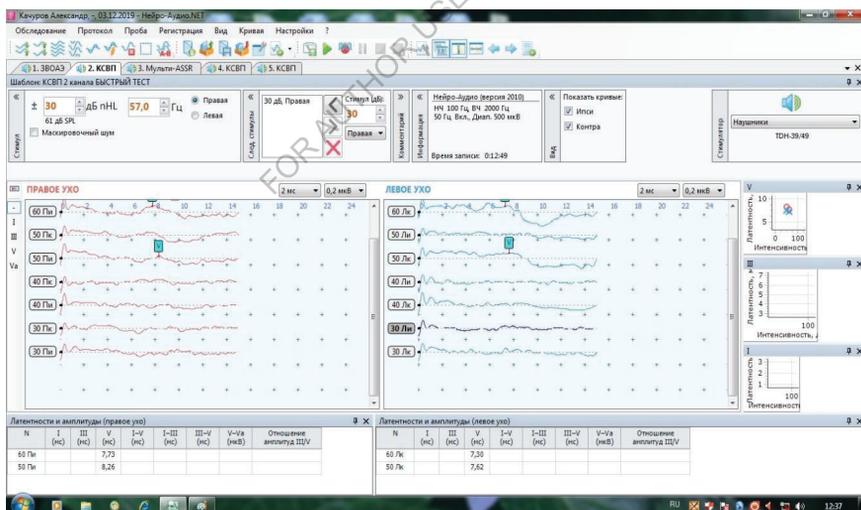


Рис.9. Сенсоневральная тугоухость

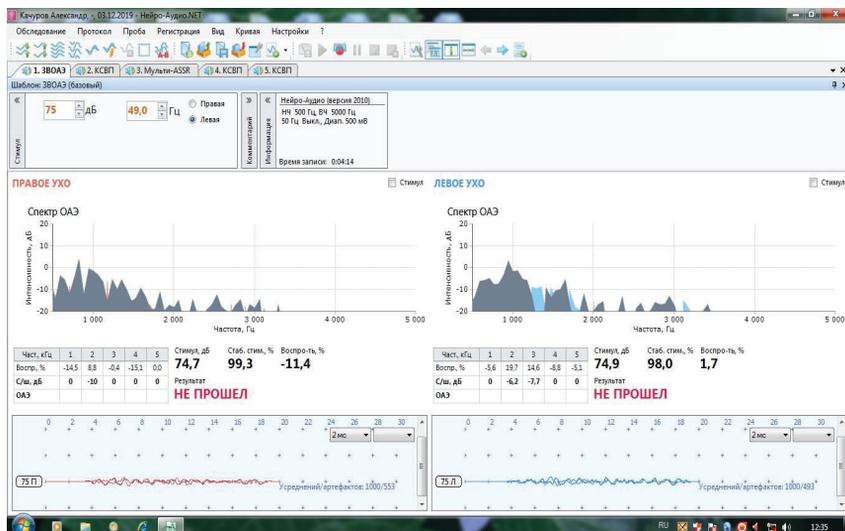


Рис.10. Результаты объективной аудиометрии

3.4.2. Результаты эхокардиографические исследования у детей с СД.

С целью изучения состояния сердечно сосудистой системы у 78 детей с СД были проведены метод исследования – ЭхоКГ, из них патология выявлена у 40 детей.



Рис.11. Врожденный порок сердца у обследованных детей (%).

Как видно из результатов эхокардиографии, у 17 детей (42,5%) с трисомией встречались ВПС – дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) у 5 ти детей, а также, открытый овальный проток с дополнительной хордой у 4 детей с трисомией. В этой группе у 4-х детей отмечался сочетанный порок (ДМЖП+ДМПП+ВЛГ). В второй группе сочетанный порок был у одного ребенка, всего ВПС отмечались у 10 детей (25%). Необходимо отметить, что наличие ВПС отрицательно сказывалось на психомоторном развитии детей с СД. Все дети с СД с ВПС находились под наблюдением кардиолога и кардиохирурга, при необходимости им были проведены поэтапные оперативные вмешательства с целью коррекции дефекта.

3.4.3. Диагностические изменения ЭЭГ показателей при СД.

Расшифровка ЭЭГ описывала характер биопотенциалов, их локализацию, частоту, амплитуду, наличие ритма и доминирующий ритм, степень синхронизации биоритмов по разным отведениям, выраженность зональных различий, наличие очаговых изменений, межполушарной асимметрии, разрядов пароксизмальной патологической активности.

Исходя из нашего наблюдения, были выявлены следующие количественные изменения биоэлектрическая активность головного мозга при СД у всех обследованных детей.

ЭЭГ исследование проведено у 72 (60%) детей, изменения были установлены (Luders, 2000г.) у 57 детей (79,2% из обследованных детей).

Альфа ритм в норме лучше всего выявляется в затылочных долях, его амплитуда снижается по мере продвижения к лобным долям []. При СД происходит постепенное формирование ритмической активности на ЭЭГ. У детей с СД констатируется перераспределение альфа ритма – сглаживание или даже извращение зональных различий. У 34,2% детей с СД всплески альфа ритма констатированы в лобных долях с доминантой с одной стороны.

Индекс альфа-активности регистрировался <25%. Частота альфа ритма представлена в таблице 4.2.

Таблица 10.

Частотная характеристика альфа ритма

Группы	Возраст (лет)	
	3-6	7-12
Норма	>5 Гц	>8 Гц
Трисомия 21	3,88±0,54	6,0±0,35*
Транслокация + Мозаицизм	4,5±0,5	6,2±0,58*

Примечание: * - достоверность данных между группами (P<0,05).

Бета ритм у здоровых детей констатируется в передних центральных извилинах [144]. У 56,6% (n=32) детей с СД бета ритм выявляли в задних центральных и лобные извилинах.

Изучение амплитуды тета- и дельта- ритмов показало, что у детей с СД регистрируются достоверно высокие показатели, что подтверждает диффузное поражение белого вещества мозга и заинтересованностью его срединных структур.

Паттерны судорог наблюдались у 19 обследуемых детей, в виде острых волн, спайк волн комплексов, полиспайка. У детей с трисомией синдрома Дауна отмечены преимущественно недоразвитый альфа-ритм, низкие амплитуды, преобладание тета - и дельта-ритмов. Тета - и дельта-индекс составлял >30-45%, наблюдались резкие, пиковые волны. Следует отметить, что судорожные паттерны у детей с мозаицизмом на ЭЭГ не выявлялись.

У детей с СД регистрировалась нормальная ЭЭГ наименьше 12 случаях (14,5%).

Таблица 11

ЭЭГ показателей у детей с синдромом Дауна (Людерс, 2000 г.)

Типы паттернов	Формы СД					
	Трисомия		Транслокация		Мозаицизм	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	21	29,2	5	6,9	1	1,4
2	16	22,2	4	5,6	0	0
3	5	6,9	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
5	7	9,7	7	9,7	6	8,3

Интерпретируя данные ЭЭГ исследований, мы пришли к следующим результатам, что диффузные эпилептические патологические изменения встречались меньше у детей с СД, неэпилептические диффузные изменения у обследованных детей с СД в обеих подгруппах значительно различно (29,2% против 8,3%).

Характер ЭЭГ при СД у детей во многом зависит от клинико-неврологической картины поражения головного мозга. По ЭЭГ данным отмечалась значительная задержка формирования доминантной ритмики (альфа ритм), которое коррелировалось со степенью умственной отсталости.

Таким образом, у большинства детей (98,3%) выявились диффузная гипотония и гипермобильность суставов в неонатальном периоде, поэтому двигательные навыки формировались с отставанием, особенно в основной группе детей с СД, чем в группе сравнения с мозаицизмом и транслокацией. Сравнительный анализ результатов исследования показал, что симптомы вегетативные дисфункции более выражены в основной группе детей с трисомией при СД.

Также, при оценке неврологического статуса были выявлены кроме фенотипических признаков, характерных для СД, микроорганическая неврологическая симптоматика, более выраженная у детей с трисомией.

Проведенная комплексная объективная аудиометрия функции слухового анализатора у 35 детей с синдромом Дауна подтвердила слуховую дисфункцию у 16 детей. Кондуктивная тугоухость была доминирующей формой нарушения слуха у всех обследованных детей. Из результатов эхокардиографии, часто встречались ВПС – ДМПП в основной группе. Для детей с СД характерно отставание в психомоторном развитии, которое непосредственно зависит от цитогенетического профиля синдрома и коморбидного состояния детей.

FOR AUTHOR USE ONLY

§ 4. ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДАУНА. НЕЙРОКОГНИТИВНЫЕ ОСОБЕННОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕЗУЛЬТАТОВ КАРИОТИПИРОВАНИЯ.

4.1. Цитогенетический профиль у обследованных больных с синдромом Дауна

Анализировалось количество граждан, обратившихся в Республиканский центр скрининга матери и ребенка за 12 месяцев с сентября 2018 г. по август 2020 г. с уведомлением (таблица 12).

Таблица 12

Цитогенетический анализ у детей с хромосомными нарушениями среди детей с подозрением на наследственные заболевания

Год обследования	Количество уведомлений	Заболевание не выявлено	Заболевание выявлено	Синдром Дауна (47,XY/XX+21)
2018-2019	257	208	49	27
2019-2020	337	259	78	41

Согласно анализу, в 2018-2019 годах с уведомлениями обратились 257 граждан, из них у 208 детей в лабораторных условиях диагностировано наследственное заболевание с помощью цитогенетического анализа, а у 49 детей диагностированы хромосомные заболевания. Это указывает на то, что 19% обратившихся были больны этим заболеванием. Что касается хромосомных нарушений, у 27 из 49 детей был синдром Дауна (47,XY/XX+21). Следует отметить, что относительно высокая частота среди хромосомных заболеваний соответствует синдрому Дауна.

Если мы посмотрим на данные в таблице в 2019-2020 годах показатели выросли по сравнению с уведомлениями прошлого года. Из 337 уведомлений, у 78 было диагностированы генетические заболевания, это означает резкий рост хромосомных заболеваний по сравнению с прошлым

годом. Соответственно, у 41 ребенка был синдром Дауна (47,XY/XX+21), рост заболеваемости, как и годом ранее, связанно с синдромом Дауна.

Двухлетний анализ показывает, что количество подозреваемых наследственных заболеваний и, соответственно, рост количества хромосомных болезней имеет тенденцию к значительному увеличению в следующем году, по сравнению с предыдущим годом.

В нашем исследовании у всех детей с подозрением на СД, с целью уточнения диагноза, проведено цитогенетическое исследование в Республиканском Центре «Скрининг Матери и ребёнка». При этом кариотип мальчика обозначался 47, XY+21, девочки — 47, XX+21. В 73,3% (n=88) случаев регистрировалась полная трисомия 21-й хромосомы (47,XX(XY),+21), детей с транслокационной (46,XX(XY),1:(14;21)^11;p11) и мозаичной формой (mos47,XX(XY),+21/46,XX(XY)(40%/60%)) оказалось 21 (17,5%) и 11 (9,2%) детей соответственно (рис.13). Среди обследованных нами детей преобладала форма трисомия 21.

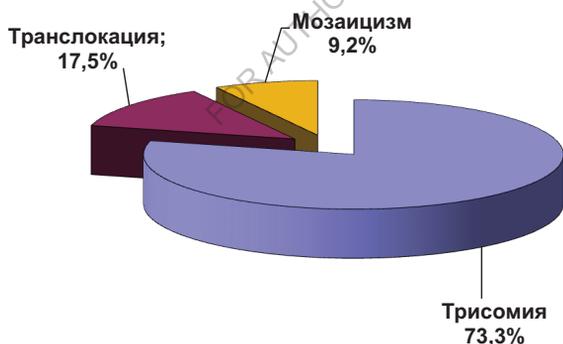


Рис.13. Распределения детей в зависимости от формы СД.

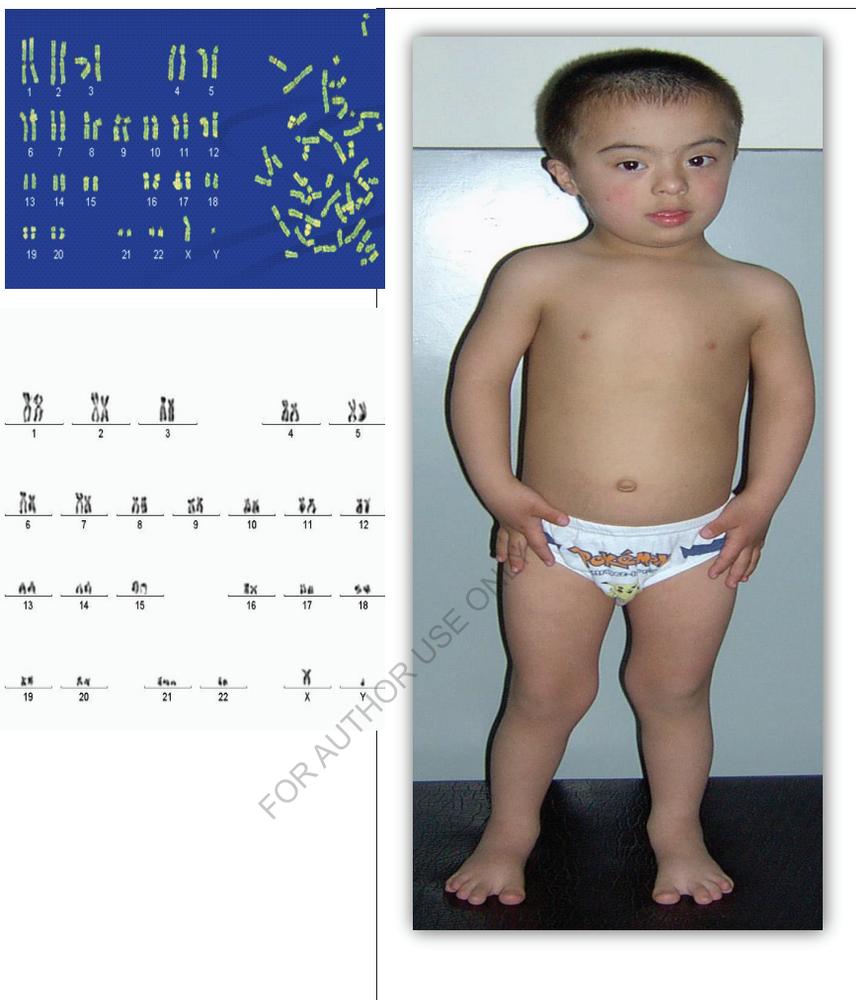


Рис.14. Синдром Дауна (а) Мозаичная форма 46, XY / 47XY + 21, 40/60%
(б). 5 лет.

4.2. Оценка развития нейрокогнитивных функций у детей с помощью шкалы Стэнфорд-Бине и Векслера для детей (WPPSI).

Оценка интеллектуальной и когнитивной сферы детей СД проведено с применением шкал Стэнфорд-Бине и Векслера (Wechsler Preschool and

Primary Scale of Intelligence - дошкольная и начальная шкала интеллекта Векслера). По данным многих авторов, для изучения интеллектуального развития детей в возрасте от 3 до 5 лет наиболее применимо использование шкалы Стэнфорд-Бине, а обследование детей с 4 лет и старше рекомендуется проводить с использованием шкалы Векслера [145]. Учитывая, что обследованные нами дети с СД были с признаками отставания интеллектуального развития, для более объективной оценки мы использовали шкалу Стэнфорд-Бине для детей в возрасте от 3 до 6 лет, у детей от 7 до 12 лет когнитивное и интеллектуальное развитие оценивали с помощью шкалы Векслера, адаптированной для детей.

Исследование проводилось у всех детей с СД (основная группа). Для сопоставления полученных результатов нами была отобрана группа практически здоровых детей, состоящих из 20 лиц аналогичного пола и возраста (контрольная группа). В данной работе учитывали результаты, которые позволяют оценить уровень развития детей по 3 шкалам: когнитивной, рецептивной и экспрессивной речи.

Для адекватной оценки когнитивного и интеллектуального развития детей с СД нами разработан программный продукт с использованием наиболее информативных признаков шкал Стэнфорд-Бине и Векслера в соответствии различной возрастной категории.

На рисунке 15, представлены данные оценки когнитивной сферы по шкале Стэнфорд-Бине Олимжонова Орифжона в возрасте 3-х лет 4-х месяцев (40 месяцев) с диагнозом: Хромосомное заболевание. Синдром Дауна, трисомия 21. ЗППР. Анемия 2-ой степени. Умственное развитие данного ребенка по шкале Стэнфорд-Бине, соответствует возрасту 26 месяцев. Таким образом, отмечается отставание умственного развития у данного ребенка на 14 месяцев, что характерно для низкой степени.

На следующем рисунке 16, представлена оценка когнитивной сферы по данной шкале больной Ориповой Муслимы в возрасте 4-х лет (48 месяцев) с диагнозом: Хромосомное заболевание. Синдром Дауна, мозаичная форма.

ЗПРР. У данного ребенка отмечается задержка умственного развития на 4 месяца, что характерна для средней степени тяжести.

Оценка умственного развития детей 3 лет по шкале Стэнфорд-Бине

Ф.И.О. ребенка	Олиможонов Орифжон	Возраст =	40м
Правильно указал на 3 из 4 объектов (нос, глаза, рот, волосы) =		нет	▼
Правильно назвал 3 объекта из 5 (ключ, чашка, нож, часы, карандаш) =		нет	▼
Назвал по 3 предмета на каждой из 3 картинок =		нет	▼
Правильно назвал свой пол =		да	▼
Повторил хотя бы 1 фразу из 3, состоящие из 6-7 слогов =		нет	▼
Повторил 1 из 3 комбинаций, состоящие из 3 цифр =		нет	▼
Сумма баллов =		2	низкий
Соответствует возрасту =		26	месяцев
Градация умственного развития			ОЧИСТИТЬ
менее 4	Низкий		ПЕЧАТЬ
от 5 до 8	Средний		В НАЧАЛО
9 и более	Высокий		

Рис.15. Результат нейрокогнитивной оценки по шкале Стэнфорд-Бине у 3 летнего ребенка с СД.

Оценка умственного развития детей 4 лет по шкале Стэнфорд-Бине

Ф.И.О. ребенка	Орипова Муслима	Возраст =	48м
Сумел различить 3 линии по длине =		да	▼
Сумел различить круг, квадрат, треугольник из 12 фигур =		нет	▼
Сосчитал 4 кубика без ошибок =		да	▼
Сумел срисовать хотя бы 1 квадрат из 3 =		да	▼
Правильно ответил на 2 вопроса из 3 "Что сделать ?" =		нет	▼
Повторил хотя бы 1 из 3 комбинаций, состоящие из 4 цифр =		нет	▼
Повторил хотя бы 1 фразу из 3, состоящие из 12-13 слогов =		нет	▼
Сумма баллов =		6	средний
Соответствует возрасту =		44	месяцев
Градация умственного развития			ОЧИСТИТЬ
менее 4	Низкий		ПЕЧАТЬ
от 5 до 8	Средний		В НАЧАЛО
9 и более	Высокий		

Рис.16. Результат нейрокогнитивной оценки по шкале Стэнфорд-Бине у 4 летнего ребенка с СД.

Для оценки когнитивной сферы детей с СД следующих возрастных категории до 5 лет рекомендуется использовать данную шкалу.

Оценка умственного развития детей 5 лет по шкале Стэнфорд-Бине

Ф.И.О. ребенка	Абдукаримова Омина	Возраст =	6
Сумел различить 3 предмета по их тяжести =		да	▼
Без ошибок назвал 4 цвета на кубиках =		да	▼
Из 3 пар людей сумел выбрать наиболее гармоничную =		нет	▼
Сумел объяснить предназначение 4 из 6 бытовых предметов =		нет	▼
В течении 3 минут из 2 треугольников сложил прямоугольник 2 раза =		нет	▼
Запомнил и выполнил 3 поручения без ошибок =		да	▼
Правильно назвал свой возраст =		да	▼
Сумма баллов =		8	средний
Соответствует возрасту =		54	месяцев

Градация умственного развития	
менее 4	Низкий
от 5 до 8	Средний
9 и более	Высокий

ОЧИСТИТЬ
ПЕЧАТЬ
В НАЧАЛО

Рис.17. Результат интеллектуальной оценки по шкале Стэнфорд-Бине у 5 летнего ребенка.

Таким образом, у детей с СД раннего возраста наблюдается замедленное развитие сенсорных, моторных, вербальных и когнитивных функций. Полученные нами данные показывает, что при всех формах СД нейрокогнитивное развитие заметно страдает, но более выраженные изменения характерны для детей с трисомией при СД.

Оценка развития нейрокогнитивных функций у детей от 7 до 12 лет.

В этом подразделе приведены результаты изучения когнитивного статуса 22 детей с СД в возрасте 7-12 лет. Следует отметить постоянную отвлекаемость от предметов на малейшие шумы и быструю утомляемость обследуемых. Данная шкала позволяет оценить уровень интеллектуального развития или констатировать задержку. Исходя из собранных количество

баллов определяется уровень когнитивного развития. В зависимости от собранных баллов градация умственного развития оценивается от умственного дефекта (69 баллов и ниже) до очень высокого IQ (130 баллов и выше).

Примеры вопросов по шкале Векслера для детей с СД представлены в рисунке 18. Для оценки интеллектуального развития больного Мавлянова Имрона в возрасте 7 лет использовался метод тестирования по шкале Векслера. Исходя из ответов выставлен 51 балл. При оценке результатов учитывалось общее количество IQ. Результаты теста констатируют задержку интеллектуального развития, что соответствует умственному дефекту.

Оценка умственного развития детей по шкале Векслера (WPPSI)		
Ф.И.О. ребенка	Мавлянов Имрон	
Покажи мне свой нос =	знает	▼
Сколько у тебя ушей? =	знает	▼
Что покупаем в бутылке? =	не знает	▼
Что это? (показать ноготь) =	знает	▼
Какого цвета трава? =	не знает	▼
Кто живет в воде? =	не знает	▼
Каких двух животных ты знаешь? =	знает	▼
Какое животное дает нам молоко? =	не знает	▼
Сколько ног у собаки? =	знает	▼
Что светит ночью на небе? =	не знает	▼
Назови два предмета круглой формы? =	не знает	▼
Что нужно сделать, чтобы нагреть воду? =	не знает	▼
Сколько пальцев на одной ноге? =	не знает	▼
Из чего делают обувь? =	не знает	▼
Что клеют на конверт перед отправкой письма? =	не знает	▼
Что нужно, чтобы соединить две доски? =	не знает	▼
Из чего делают хлеб? =	не знает	▼
Из чего строят дома? =	не знает	▼
Что такое магнит? =	не знает	▼
В какую сторону заходит солнце? =	не знает	▼
Назови четыре времени года? =	не знает	▼
Сколько месяцев в году? =	не знает	▼
Сколько часов пройдет с 8 утра до 8 вечера? =	не знает	▼
Что обозначает слово Ботинок =	не знает	▼
Что обозначает слово Шапка =	знает	▼
Возраст =	7 лет	
Что обозначает слово Велосипед =	знает	▼
Что обозначает слово Нож =	знает	▼
Что обозначает слово Кубик =	не знает	▼
Что обозначает слово Осел =	не знает	▼
Что обозначает слово Дым =	не знает	▼
Что обозначает слово Пила =	не знает	▼
Что обозначает слово Зонтик =	не знает	▼
Что обозначает слово Гвоздь =	не знает	▼
Что обозначает слово Письмо =	не знает	▼
Что обозначает слово Соревнование =	не знает	▼
Что обозначает слово Бензин =	знает	▼
Что обозначает слово Гранат =	знает	▼
Что обозначает слово Высушить =	не знает	▼
Что обозначает слово Утонуть =	не знает	▼
Что обозначает слово Шерсть =	не знает	▼
Что обозначает слово Замок =	знает	▼
Что обозначает слово Герой =	не знает	▼
Что обозначает слово Соединить =	не знает	▼
Что обозначает слово Бриллиант =	не знает	▼
Что обозначает слово Микроскоп =	не знает	▼
Что обозначает слово Великодушный =	не знает	▼
Кукла без руки =	знает	▼
Расческа без зубьев =	знает	▼
Роза без листьев =	знает	▼
		ДАЛЕЕ

Оценка умственного развития детей по шкале Векслера (WPPSI) (продолжение)

Стол без ножки =	не знает	Ребенок умеет рисовать геометрические фигуры. (круг, квадрат, овал, треугольник, прямоугольник)	не знает
Качели без опоры =	не знает	Скажи, что общего между поездом и машиной?	не знает
Лиса без уха =	не знает	Что общего или чем похожи ложка и вилка?	не знает
Кот без усов =	не знает	Что общего между мячом и куклой?	не знает
Ладошь без ногтя =	не знает	Что общего или чем похожи стакан и чашка?	не знает
Туфли без каблука =	знает	Что общего или чем похожи руль и колесо?	не знает
Какой из 3 кругов самый большой =	знает	Что общего или чем похожи ступеньки и лестница?	не знает
Какая из 3 линий самая длинная =	не знает	Что общего или чем похожи слива и яблоко?	знает
На какой из 3 рамок больше звездочек =	не знает	Что общего или чем похожи пальто и свитер?	не знает
Сколько половинок у разрезанного пополам яблока =	не знает	Что общего или чем похожи карандаш и ручка?	не знает
У Саши было 3 кубика. Один потерял. Сколько кубиков у него осталось?	не знает	Что общего или чем похожи вода и молоко?	знает
Сколько это-2 книги и ещё 3?	не знает	Что общего или чем похожи школа и детсад?	не знает
У Маши было 5 кукол, 2 она потеряла. Сколько кукол у нее осталось?	не знает	Что общего или чем похожи кошка и мышка?	знает
У Васи, Кати и у Лешки было по 2 карандаша. Сколько карандашей было у всех детей вместе?	не знает	Что общего и чем похожи нож и осколок стекла?	не знает
Один шарик стоит 4 рубля. Сколько будут стоить два шарика?	не знает	Почему нужно умыть лицо и руки?	не знает
У Жени было 8 открыток, он купил ещё 6. Сколько открыток стало у Жени?	не знает	Для чего нужны часы?	не знает
У Вали была 1 конфета. У Вики было 2 конфеты. У Маши - 2 конфеты. Сколько конфет вместе было у всех девочек?	не знает	Почему нельзя играть со спичками?	не знает
Выход из лабиринта № 1	знает	Почему нельзя играть со спичками?	не знает
Выход из лабиринта № 2	не знает	Для чего нужны перила (ограждение) на балконе?	не знает
		Почему люди работают?	не знает
		Для чего в домах окна?	не знает

НАЗАД

ДАЛЕЕ

Оценка умственного развития детей по шкале Векслера (WPPSI) (продолжение)

Если ты потеряешь мяч твоего друга, что будешь делать?	не знает
Почему стирать лучше в стиральной машине, а не руками?	не знает
Почему мы носим (надеваем) одежду?	не знает
Почему больные дети должны оставаться дома?	не знает
Почему электрический свет лучше света от свечи?	не знает
Почему ночью холоднее, чем днем?	знает
Почему преступников сажают в тюрьму?	не знает

Сумма баллов = 51

умственный дефект

Градация умственного развития	
69 баллов и ниже	умственный дефект
70 - 79 баллов	пограничная зона
80 - 89 баллов	плохая норма
90 - 109 баллов	средний IQ
110-119 баллов	хорошая норма
120 - 129 баллов	высокий IQ
130 баллов и выше	очень высокий IQ

СЧЕТ

НАЗАД

ПЕЧАТЬ

ОЧИСТИТЬ

ВЫХОД

Рис.18. Результат нейрокогнитивной оценки по шкале Векслера у 7 летнего ребенка с СД.

Таблица 13

**Показатели когнитивной сферы по шкале Векслера у
обследованных детей**

№	Тесты	Основная группа (n=23)	Сравнительная группа (n=10)	Здоровые дети (n=9)
1.	Вербальные тесты:	15,0±4,64	23,0±3,5*	48±1,0**
2.	Невербальные тесты:	21,38±6,7	31,07±5,76*	36±2,0**
	Итого:	36,38±11,3 балл	54,07±9,26 балл	84±3,0 балл

Примечание: *достоверность разницы показатели основной группы и группы сравнения $P < 0,05$.

** достоверность разницы показатели обследуемых групп и группы контроля $P < 0,05$.

Из таблицы 12 видно, что у детей с СД вербальное мышление: понимание, внимание к вербальным стимулам, пространственная обработка, внимательность к деталям и визуально-моторная интеграция (блочный дизайн, матричное мышление, графические концепции), восприятие информации и способность соединять элементарные сенсорные ощущения в целостные образы сильно страдали. Также, способность быстро и правильно сканировать, упорядочивать, различать простую визуальную информацию, усваивать и удерживать разные двигательные навыки с автоматизированной серии движений, выразительные и восприимчивые речевые способности, понимание обращенной к ним речи, как и выражение собственных мыслей вербально образом слабо развиты.

Анализ результатов нейропсихологического исследования как по тесту Стэнфорд-Бине так и по тесту Векслера у детей с СД, имеющих отклонения по цитогенетическому профилю по типу транслокации и мозаицизма имели более лучшие показатели чем при трисомии. У детей с трисомией при СД нами выявлены более грубые когнитивные изменения.

Таблица 14

Показатели когнитивной сферы у обследованных детей

Шкалы	Формы с синдромом Дауна			Критерии Стьюдента-р		
	Трисомия (1)	Транслокация (2)	Мозаицизм (3)	1 ва 2	1 ва 3	2 ва 3
Стэнфорд-Бине (балл)	34,98±9,35	36,75±9,85	42,22±6,43	0,5	0,027	0,15
Векслер (балл)	36,38±11,28	50,14±10,57	58,00±7,94	0,018	0,009	0,28

По шкале Стэнфорд-Бине оценка познавательной активности у детей с синдромом Дауна наблюдалась у детей, относящихся к группе максимальных мозаичных форм, и составила 42,22±6,43 балл. Самый низкий балл был у детей в группе трисомии - 34,98±9,35. При сравнении оценок между этими двумя группами наблюдалась статистическая разница ($P=0,027$). Что касается баллов, промежуточное состояние было обнаружено у детей с транслокационными хромосомными мутациями с общим баллом 36,75±9,85, и не было обнаружено статистической разницы по сравнению с другими группами ($P=0,5$ и $P=0,15$).

Оценка показателей познавательной активности по шкале Векслера адаптированной для детей, представителей трисомии, транслокации и мозаичной групп составила 36,38±11,28; 50,14±10,57 и 58,00±7,94 соответственно. Сумма минимальных баллов по этой шкале наблюдалась у детей, принадлежащих к группе трисомии, а также была выявлена статистическая разница по сравнению с двумя другими группами ($p=0,018$ и $p=0,009$). Статистический достоверности разницы между показателями групп транслокации и мозаицизма не отмечено ($p=0,28$).

По данным литературы сопутствующая тугоухость, наличие эндокринной патологии, ВПС способствуют увеличению когнитивного дефекта у детей с СД [44,56,58,78,108,112,114,120]. Что касается степени тугоухости у обследованных детей выраженность тугоухости определены у

детей с трисомией. Из представленных данных IQ дети с СД с трисомией имеют более выраженные отклонения.

Следует отметить, что во время тестирования дети быстро уставали, не могли сосредоточиться. Анализируя результаты тестирования обследуемых детей, установили, что развитие детей с СД подчиняется закономерностям развития, но характеризуется угнетением темпа, качества и соотношения х психических функций относительно возраста.

Степень отставания большинства детей с СД была легкой или умеренной. Интеллектуальная деятельность части детей с СД констатирована пограничной, многих – между низкой и средней, лишь у некоторых – выраженная задержка интеллектуального развития. Следовательно, что у детей с СД интеллектуальные возможности широко варьируют. Ведущими факторами, определяющими степень умственного развития, являются отсутствие соматической патологии, здоровый «психологический климат» в семье и исходная степень умственной отсталости и ранняя педагогическая работа.

Таким образом, у всех детей с подозрением на СД, с целью уточнения диагноза, проведено цитогенетическое исследование в Республиканском Скрининг Центре «Матери и ребёнка». При этом кариотип мальчика обозначался 47, ХУ+21, девочки — 47, ХХ+21. В 73,3% (n=88) случаев регистрировалась полная трисомия 21-й хромосомы (47,ХХ(ХУ),+21), детей с транслокационной (46,ХХ(ХУ),1:(14;21)¹¹p11) и мозаичной формой (mos47,ХХ(ХУ),+21/46,ХХ(ХУ)(40%/60%)) оказалось 21 (17,5%) и 11 (9,2%) детей соответственно.

Анализ результатов нейропсихологического исследования как по тесту Стэнфорд-Бине так и по тесту Векслера у детей с СД, имеющих отклонения по цитогенетическому профилю по типу транслокации и мозаицизма имели более лучшие показатели, чем при трисомии. У детей с трисомией при СД нами выявлены более грубые когнитивные изменения. У детей с СД раннего возраста наблюдается замедленное развитие сенсорных, моторных,

вербальных и когнитивных функций. Полученные нами данные показывает, что при всех формах СД нейрокогнитивное развитие заметно страдает, но более выраженные изменения характерны для детей с СД с трисомией.

Результаты проведенных исследований неврологического и цитогенетического статуса детей с СД позволяет увеличить возможности диагностики психомоторного развития, прогнозирования заболевания и увеличить эффективность применяемой лечебно-коррекционной терапии и комплекса реабилитационно-педагогических мероприятий.

FOR AUTHOR USE ONLY

§ 5. СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДАУНА

5.1. Способ немедикаментозной коррекции когнитивной сферы детей с синдромом Дауна в комплексном лечении.

Клиническая картина СД у детей характеризуется сочетанием отставания в психомоторном развитии, выраженных пороков в строении внутренних органов и систем, частыми соматическими заболеваниями. Поэтому дети с СД нуждаются в квалифицированной помощи и мультидисциплинарном подходе со стороны разнопрофильных специалистов: невролога, генетика, кардиолога, эндокринолога, окулиста, ортопеда, врача-физиотерапевта, врача по лечебной физкультуре, психолога и логопеда. Основной задачей лечения детей с СД является коррекция сопутствующей патологии, нарушений психомоторного развития и достижение адаптации этих детей в социум и улучшение качества их жизни. Дети с СД это «солнечные дети», только годы кропотливой педагогической работы помогают развить когнитивную и интеллектуальную сферу у этих детей [29]. Важную роль играет психологическая и педагогическая поддержка семей, в которых родились дети с этим синдромом. Для эффективности комплексного лечения необходимо наладить благоприятную и доброжелательную обстановку не только в семье, но и в кабинетах психолого-педагогической работы с детьми с синдромом Дауна. Только комплексный подход специалистов и родителей в команде помогает развить психо-речевые и коммуникативные навыки у детей с СД, тем самым адаптируя их к жизни в социуме и, самое главное, усвоение детьми с СД элементов самообслуживания поможет им занять свою нишу в обществе и стать самостоятельными в определенной степени [27].

Основной целью нашего исследования была коррекция психомоторного развития, когнитивной и интеллектуальной сфер, используя сочетание медикаментозных и немедикаментозных методов терапии у детей с СД.

Все дети с СД получали базисное плановое медикаментозное лечение в сочетании с сеансами физиотерапии, ЛФК и массажа. Стандартное лечение СД включало ноотропные препараты, препараты, влияющие на обмен веществ, витаминно-минеральные комплексы, иммуностимуляторы и симптоматическую терапию, рекомендованной узкими специалистами. Все исследуемые дети с СД по методам коррекции были разделены на две группы: основную группу составили дети дополнительно получавшие сеансы «Forbrain» и занятия по методике «Нумикон», и группу сравнения, получавшую базисную терапию.

5.2. Эффективность методики «Forbrain» для развития речи у детей с СД.

«Forbrain» - это метод сенсорного развития, основанный на улучшении основных звуков разговорной речи, что облегчает их восприятие и способствует улучшению произношения и речи. Метод основан на улучшении костно-слуховой проводимости и активации работы корковых центров слуха и речи. Этот метод применим у детей начиная с 2-х лет [148]. Мы проводили логопедические занятия с логопедом и использовали метод коррекции Forbrain для детей с СД с дефектами речи (у 29 детей). Критериями исключения были дети с тугоухостью 4 степени (сенсоневральная тугоухость) и глубокие нарушения IQ.

Использование Forbrain позволило детям стать более внимательным слушателем, а также у них улучшилось качество своего голоса и речи: ребенок слышал свой собственный голос в откорректированном виде, соответственно в ответ на эти изменения мозг перестраивает свою работу, тем самым улучшая когнитивную сферу.



Рис.19. Ребенок Гаджиева С. 10 лет занимается логопедом с использованием метод Forbrain.

Таблица 15

Эффективность применения метода «Forbrain» у детей с СД.

№	Нозология	Словарный запас			
		3-6 лет		7-12 лет	
1.	Здоровые дети (n=20)	800-5000		<5000	
№	Формы синдрома Дауна	До применения метод Forbrain		После применения метод Forbrain	
		3-6 лет	7-12 лет	3-6 лет	7-12 лет
1.	Трисомия 21 (n=21)	6-12	16-22	25-50	40-70
2.	Транслокация (n=4)	14-30	25-40	35-70	52-90
3.	Мозаицизм (n=4)	18-32	30-50	40-78	50-93

Эффективность метода «Forbrain» определялась увеличением словарного запаса. В исследовании среди детей в возрасте от 3 до 6 лет с синдромом Дауна самый высокий словарный запас до лечения был обнаружен в мозаицизме (18–32) и формах транслокации (14–30). У детей с трисомией количество слов составляло 6-12. Среди детей 7-12 лет наибольшее количество слов было у детей с мозаицизмом, наименьшее - у детей с трисомией. После использования метода «Forbrain» эти показатели улучшились, увеличившись на 20-40% во всех группах. Это доказывает, что коррекция в раннем возрасте наиболее эффективна.

Результаты показывают, что у детей СД увеличился словарный запас. Кроме того, у них улучшались концентрация и объём внимания, оно становилось более устойчивым, улучшилось звукопроизношение и навыки коммуникации. Улучшились такие характеристики речи как беглость чтения и плавность, характеристика голоса- тембр, интонация, громкость. Вместе с тем улучшились и музыкальные способности детей с СД.

Далее эти дети после получения сеансов «Forbrain» обучались в негосударственном образовательном учреждении «УМНИЧКА» по методике «Numicon».

5.3. Эффективность обучающей программы у детей с СД по методу «Numicon».

Занятия по обучающей методике «Numicon» проводились психологами в негосударственном образовательном учреждении «УМНИЧКА». Занятия проводились дважды в неделю, в течение года, для 29 детей с синдромом Дауна, проживающих в городе Ташкенте и Ташкентской области. Дети с СД, имеющие глубокую степень умственной отсталости в группу исследования не вошли. Сравнительную группу составили 20 детей с синдромом Дауна, которые не обучались по методике «Numicon». Обучение детей с СД требует особого подхода. Им трудно овладеть даже начальными математическими

навыками, необходимыми в повседневной жизни. Numicon – одно из средств современного педагогического арсенала, предназначенное для обучения детей азам математики на практике, усвоению опыта при наблюдении и запоминании, узнавании шаблонов и их решения [125].

Numicon имеет представления чисел с 1 до 10 в виде разноцветных пластиковых форм-шаблонов, что делает числа легкоусвояемыми в зрительном и тактильном диапазоне. Формы Numicon способствуют запоминанию паттернов и соотношения их с определенными числами. Формы различного цвета и размера имеют определенное число отверстий [125].

На начальных этапах обучения дети с СД много держали и играли с деталями, крутили в руках, надевали на пальчики, стучали ими и кидали. Это необходимо для рассматривания и запоминания внешнего вида и текстуры деталей. Манипуляции с деталями «Numicon» помогло развить мелкую моторику у детей с СД (табл.14).

Мы создали поддерживающую среду для них, сделали занятия как можно более интересными, приятными для ребенка и отметили даже малейшие его успехи и достижения (рис.20).

Через некоторое время у детей констатировано накопление опыта и сенсорное насыщение деталями «Numicon», что привело к уменьшению продолжительности и частоты неспецифических манипуляций и игр.

Графическими заданиями «Numicon» на занятиях и дома мы еще преследовали цель развития мелкой моторики детей и закрепления усвоенных навыков, развития мышления у детей с СД.

Благодаря такому подходу у детей появилась уверенность в своих силах, сформировался стимул для дальнейших занятий. Дети стали запоминать названия цветов, научились различать их и стали более самостоятельными. Через 1 год обучения дети с СД смогли приступить к выполнению математических заданий с применением этого материала.



Рис.20. Занятия методом «Numicon» с детьми с СД

Комплексное лечение детей с синдромом Дауна с использованием традиционных и нетрадиционных немедикаментозных методов – Forbrain, а также использование программы Numicon, помогло улучшить мелкую моторику, способствовало развитию познавательной и интеллектуальной деятельности с увеличением словарного запаса. Улучшилась речь, увеличился словарный запас, свободно различали цвета, формы, числа. Дети стали более самостоятельными и уверенными в себе. Наблюдалось улучшение результатов развития моторики у детей с СД по всем показателям:

- 1) статическая координация повысилась в среднем на 30 %;
- 2) динамическая координация – на 20%;

- 3) скорость движений – на 30 %;
- 4) сила движений – на 15%;
- 5) сопровождающие движения (синкинезии) – на 30%.

Тогда как в сравнительной группе данные изменения были почти в 2 раза менее выраженными.

Таблица 16

Результаты оценки тонкой моторики кисти у детей с СД в динамике лечения.

№	Тесты и шкалы	Дети с СД получающие базисную терапию+Forbrain, Numicon (n=29)		Группа сравнения (базисная терапия n=20)
		Трисомия	Транслокация + мозаицизм	
1.	MAS(бал)	5,0±0,4*	5,8±0,2*	4,0±0,3
2.	9 колышек (секунд) доминантная рука правая	Мальчики-49±5,0* Девочки-46±3,0*	Мальчики-44±3,0* Девочки-38±2,0*	Мальчики-60±7,0 Девочки-60±4,0

Примечание: * достоверность разницы показатели обследуемых групп и группы сравнения $P < 0,05$.

Таким образом, дети прошли все этапы и виды обучения по методике Numicon. Дети с СД ознакомились с формами деталей Numicon, у них формировались зрительные и тактильные воспоминания и ощущения этих деталей, но и образы соответствующих чисел. После года обучения дети с СД могли представлять детали и соответствующие числа, а затем манипулировать ими без реальных объектов, проявляя навыки простейшего математического счета.

Кроме того, после использования программы Numicon мы повторно оценили неврологический статус детей этого контингента: улучшилась мышечная сила, мелкая моторика, сосредоточение, координация. Улучшилась речь, увеличился словарный запас, свободно различали цвета,

формы, числа, узнали буквы. Они стали более самостоятельными и уверенными в себе.

В конце года мы провели оценку когнитивного развития у детей с СД, которые после курса базовой терапии получали сеансы Forbrain и обучались по методике «Numicon». Необходимо отметить, что комплексная коррекция положительно повлияла на результаты наших исследований и заметно улучшила показатели когнитивного и интеллектуального развития от 16,4% до 29,5% по шкале Стэнфорд-Бине, от 17,2% до 35,3% по шкале Векслера в зависимости от цитогенетического профиля детей с СД, результаты представлены в таблице 17.

Таблица 17

Динамика показателей когнитивной сферы у больных с СД на фоне лечения методом «Numicon» (балл)

Формы синдрома Дауна	До лечения	После лечения	Динамика %
по шкале Стэнфорд-Бине			
Трисомия	34,98±9,35	40,73±7,00*	16,4
Транслокация	36,75±9,85	46,45±12,45	26,4
Мозаицизм	42,22±6,43	54,67±1,15*	29,5
по шкале Векслера			
Трисомия	36,38±11,28	42,65±6,70*	17,2
Транслокация	50,14±10,57	66,83±8,49*	33,2
Мозаицизм	58,00±7,94	78,50±5,45*	35,3

Примечание: * достоверность разницы познавательной сферы до и после лечения у детей с синдромом Дауна $P < 0,05$.

Благодаря такому подходу у детей появилась уверенность в своих силах, сформировался стимул для дальнейших занятий. Дети запомнили названия цветов, научились различать их и стали более самостоятельными. В

конец первого года обучения дети с СД смогли перейти к простым математическим заданиям с использованием этого материала.

Эти дети были задействованы регулярно в течение 1 года под наблюдением логопеда, психиатра и невропатолога. Следует отметить, что 6 детей с СД в форме мозаики были приняты в общеобразовательную школу, что свидетельствует об эффективности непрерывного комплексного лечения.

Дети с СД ознакомились с формами деталей Numicon, у них формировались зрительные и тактильные воспоминания и ощущения этих деталей, но и образы соответствующих чисел. После года обучения дети с СД могли представлять детали и соответствующие числа, а затем манипулировать ими без реальных объектов, проявляя навыки простейшего математического счета.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что интеллектуальный и когнитивный статус у детей с СД значительно отстает, по сравнению со здоровыми детьми. Дети с СД с различным кариотипом имеют различный диапазон когнитивных и интеллектуальных расстройств. Комплексное лечение детей с СД с использованием традиционных медикаментозных и немедикаментозных методов-сеансы Forbrain и использование обучающей программы Numicon, способствует улучшению мелкой моторики, способствует развитию когнитивной и интеллектуальной сферы с увеличением словарного запаса. Тесты, проведенные через год, после завершения занятий, показали, что дети продолжают успешно осваивать математику.

5.4. Алгоритм диагностики когнитивных и интеллектуальных нарушений у детей с СД.

На основе проведенных исследований неврологического статуса, когнитивной и интеллектуальной сфер мы разработали алгоритм диагностики интеллектуального и когнитивного развития у детей с СД. В основе алгоритма лежит диагностика СД по фенотипическим данным, исследование

соматического статуса с выявлением коморбидной патологии, разделение детей с СД по кариотипу- трисомия, транслокация, мозаицизм.

В дальнейшем мы рекомендуем провести всем детям с СД ЭЭГ исследование головного мозга и оценить степень когнитивного и интеллектуального развития у детей с СД от 3 до 5 лет по шкале Стэнфорд-Бине и у детей от 7 до 12 лет по шкале Векслера, адаптированной для детей.

На основании вышеизложенных исследований нами разработан алгоритм диагностики интеллектуального и когнитивного развития детей с СД (рис.20).

В зависимости от кариотипа и степени когнитивного и интеллектуального дисбаланса для решения проблемы мы предлагаем комплексную медикаментозную и немедикаментозную терапию детей с СД с использованием сеансов Forbrain и обучением в течение 1 года по программе Numicon, которая развивает математические способности, обучает элементарному счету, улучшая мелкую моторику у детей с СД.

На основе проведенных исследований нами были разработаны ЭВМ программы для диагностики когнитивных и интеллектуальных расстройств у детей с СД. «Оценка умственного развития детей по шкале Стэнфорд-Бине. DGU 2021 0909», «Оценка умственного развития детей по шкале Векслера (WPPSI-IV). DGU 2021 0910» и «Способ определения показателей электрофизиологической картины слуха у детей с СД. DGU 2021 0912» для их комплексной коррекции сеансами Forbrain и обучению по программе Numicon с получением сертификата, выданной министерством инновации Республики Узбекистан.

Алгоритм диагностики интеллектуального и когнитивного развития детей с синдромом Дауна

- Клинические признаки:**
- «плоское лицо»;
 - брахицефалия;
 - эпикантус;
 - гиперподвижность суставов;
 - мышечная гипотония;
 - плоский затылок;
 - короткие конечности;
 - брахимезофалангия

- Сопутствующие патологии:**
- речевая, слуховая патология;
 - врожденный порок сердца;
 - судороги;
 - патология желчевыводящей и мочеполовой, эндокринной системы.

Инструментальное исследование

Энцефалография

Аудиометрия

Цитогенетические данные:

Трисомия 21 хромосомы

Транслокация t (14;21)

Мозаичная форма

- когнитивные и интеллектуальные нарушения (шкала WPPSI, Стэнфорд-Бине);

Глубокое нарушение познавательной деятельности;

умеренно ослабленное нарушение познавательной деятельности;

легкое нарушение познавательной деятельности;

Рис.20. Диагностика когнитивного и интеллектуального развития детей с синдромом Дауна

Таким образом, результаты наших исследований показали, что отличительной способностью детей с СД является их обучаемость. Ранняя педагогическая коррекция позволяет развить умственные способности этих детей и тем самым сделать их более самостоятельными и адаптировать их в социум. Комплексный подход к решению проблемы показал наилучший результат. Медикаментозное лечение помогло улучшить восприимчивость к информации, сеансы Forbrain подготовили зоны коры, улучшили речевые функции и словарный запас, а занятия в течение 1 года по обучающей программе Numicon явились завершающим этапом в улучшении когнитивных функций у детей с СД. Так как таких детей маленький объем кратковременной памяти им тяжело запоминать промежуточные результаты вычислений, им требуется дополнительная наглядная помощь. Методика «Numicon» дает возможность детям развивать мелкую моторику, психику, помогает проведению элементарного счета в уме по образам деталей, что делает устный счет более доступным.

Также, ведущими факторами интеллектуального развития у детей с СД, являются кариотип, отсутствие соматической патологии, здоровый «психологический климат» в семье и ранняя педагогическая работа.

Анализируя результаты тестирования обследуемых детей, установили, что развитие детей с СД подчиняется закономерностям развития, но характеризуется угнетением темпа, качества и соотношения х психических функций относительно возраста, что подразумевает оказание специфической персонализированной мультидисциплинарной медико-социальной помощи.

В результате проведенного исследования получены данные об определенных преимуществах комбинирования медикаментозных и немедикаментозных методов терапии (сеансы Forbrain) с дальнейшим обучением детей с СД по обучающей программе Numicon. Результаты исследования показали лучшую эффективность раннего педагогического вмешательства у детей с транслокацией и мозаицизмом при синдроме Дауна, чем при трисомии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Дауна (СД) (трисомия, трисомия по 21 хромосоме) – «...это генетическое отклонение в развитии и самая частая хромосомная аномалия, влияющая на психическое развитие и умственное развитие со статистической встречаемостью 1 на 700-800 новорожденных» [10]. Гендерного различия частоты встречаемости СД нет, он констатируется независимо от этнической группы, расы и экономического класса семьи. Понятие «синдром» определяет присутствие конкретных признаков или черт, свойственной определенному состоянию, поэтому эту патологию принято именовать именно термином «синдром Дауна», а не «болезнь Дауна» [6,7].

У женщин до 25 лет вероятность рождения ребенка с СД составляет 1/1400, в 25-30 лет – 1/1000, в 35-40 лет – 1/300, в 42 года – 1/60, а в 49 лет – 1/12. Но принимая в учет, что у матерей до 30 лет рождается весомо превосходящее количество детей, почти 80% детей с СД рождаются на самом деле именно они [39, 64, 140].

Современные исследования пришли к выводу, что возраст отца более 42 лет увеличивает риск возникновения СД [32,104]. Индийские ученые считают, что вероятность развития СД напрямую связана с молодостью бабушки со стороны матери – чем позже она сама родила дочь, тем больше вероятность рождения внуков с СД. Причем, они считают этот фактор гораздо более значимым относительно возраст и степень родства матери и отца [95,138].

Актуальность исследований СД связана с его частотой, выраженностью признаков, хорошей выживаемостью и потенциалом ранней диагностики. СД – наиболее исследованная хромосомная патология (ХП), обуславливающая отставание умственного развития и определенный облик больного [34,118,132].

Когнитивное развитие часто задерживается, и все дети с СД имеют трудности в обучении на протяжении всей жизни. К когнитивным функциям относятся: внимание, память, речь, гнозис, мышление, праксис (способность

к выполнению целенаправленных произвольных движений и действий) и интеллект [59,60,100].

Большинство детей с СД имеют легкую (IQ: 50–69) или среднюю (IQ: 35–50) умственную отсталость, а в некоторых случаях возникают серьезные (IQ: 20–35) трудности. С возрастом люди с СД обычно работают хуже, чем их сверстники [21,61,70].

Обычно они довольно хорошо владеют социальными навыками. Проблемы с поведением обычно не столь серьезны, как при других синдромах, связанных с умственной отсталостью. Дети с СД испытывают широкий спектр эмоций и в целом счастливы [57,94].

Синдром Дауна (по МКБ 10: Q90.0; OMIM: 190685)– это одно из наиболее распространенных врожденных генетических заболеваний, связанных с наличием у ребенка дополнительной 47 хромосомы. К сожалению, детей с синдромом Дауна вылечить нельзя, но, если у этих детей будет возможность заниматься по программе раннего вмешательства и получать мультидисциплинарную медико-социальную, психологическую и педагогическую помощь улучшится возможность социальной адаптации и интеграции их в общество [1,104]. Констатировано, что при синдроме Дауна уровень умственных нарушений у детей варьируется от глубоких нарушений до легких изменений [27].

Проблемы с умственным развитием у детей с СД, связаны с генами OLIG1 и OLIG2, которые располагаются на 21 хромосоме. Они отвечают за формирование так называемых ГАМК-нейронов, главных "тормозов" нервной системы, причем первый участок ДНК подавляет их формирование, а второй – ускоряет этот процесс [18,35,125].

Умственная отсталость, возникающая при СД, возникает из-за избытка бета амилоидного пептида, вырабатываемого в головном мозге, и похожа на болезнь Альцгеймера, которая также включает накопление бета амилоида. Бета-амилоид возникает из белка-предшественника амилоида, ген которого расположен на хромосоме 21. Пациенты с СД также не имеют нормального

количества лимфоцитов и вырабатывают меньше антител, что увеличивает риск инфицирования [12,38,59,68].

В настоящее время в мире получены некоторые научные результаты по разработке новых методов диагностики, математических вмешательств, интерактивные методы улучшения IQ и когнитивных сфер; доказано, что объемы всего мозга и гиппокампа значительно меньше у людей с СД, чем у здоровых людей. У этих детей наблюдаются дефекты развития нервной системы даже в раннем возрасте. β -амилоидный пептид (A β 42 / A β 40) и витамин А влияют на объем гиппокампа у пациентов с СД (Radiology Department, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China) [146]; определены, что потеря слуха и изменения в центральной нервной системе, могут повлиять на развитие речи у детей и привести к трудностям в школе (Audiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), PortoAlegre, RS, Brazil) [101]; определены, что робертсоновские транслокации, присутствующие у детей с синдромом Дауна, часто являются *denovo* или унаследованы от родителя-носителя с транслокацией (Obstetrics and Gynecology Clinic, University Clinical Center of Kosova, Prishtina, Kosova) [142].

В настоящее время в мире ведутся научные исследования, направленные на решение проблем по улучшению интеллектуальной и когнитивной сферы, такие, как: определение трудности, с которыми сталкиваются дети с СД, оценка стратегии обучения; использование учебных материалов и прикладных программ; оптимизация лечения и реабилитации, оказание педагогической, психологической и медицинской помощи [1,104].

Развитие детей с СД подчиняется закономерностям развития, но характеризуется угнетением темпа, качества и соотношения х психических функций относительно возраста, что подразумевает оказание специфической персонифицированной мультидисциплинарной медико-социальной помощи.

Несмотря на то, что интеллектуальные нарушения и когнитивные дефициты по своей природе необратимы, это не значит, что их нельзя

корректировать. Занятия, адаптированные игровыми действиями, создают предпосылки для овладения детьми основными двигательными умениями и навыками. Главным условием для осуществления данного процесса является постепенность, доступность и систематичность дидактического и практического материала [5].

Все вышесказанное свидетельствует о необходимости изучения клинично-неврологических и цитогенетических особенностей у детей с синдромом Дауна.

В основу исследования были положены данные обследования 120 детей в возрасте от 3 до 12 лет с СД, состоящих на учете в Республиканском центре «Скрининг Матери и ребенка» и лечившихся в частной клинике «РеаЦентр Ташкент» в 2019-2021 годах. Диагноз устанавливали на основании результатов цитогенетических и клинично-неврологических исследований с определением характерного для синдрома Дауна фенотипа. Среди цитогенетических вариантов у детей с СД превалировала форма трисомия 21. Исследование когнитивной сферы и интеллекта проводилось по шкале Стэнфорд-Бине для детей в возрасте от 3 до 6 лет и шкале Векслера с субтестами для детей в возрасте от 7 до 12 лет, адаптированных для детей. Методы «Numicon» и «Forbrain» применялись для улучшения когнитивной сферы, повышения умственных способностей и развития речи.

Наши исследования показали, что дети с СД страдают от сопутствующих синдромов перинатального поражения нервной системы в первый год жизни, которые развиваются в результате неблагоприятных влияний в ante- и интранатальном периоде. В последующем на темпы отстающего психомоторного развития, с формированием когнитивного дефицита, свое негативное влияние оказывали сопутствующие врожденные пороки сердца и других органов и систем, различные степени тугоухости, зрительные нарушения, нарушение гормонального фона, статус часто болеющего ребенка с сопутствующим судорожным синдромом, наиболее выраженными у детей основной группы с СД с трисомией.

Таким образом, под влиянием неблагоприятных факторов на течение беременности, осложнение в интранатальном периоде, с изменениями в данных нейросонографических исследований привело к формированию у детей с СД к возрасту 1 месяца как основной группы, так и группы сравнения синдромов перинатального поражения нервной системы.

Для детей с СД характерно отставание в психомоторном развитии. У большинства детей (98,3%) выявились диффузная гипотония и гипермобильность суставов в неонатальном периоде, поэтому двигательные навыки формировались с отставанием, особенно в основной группе детей с СД, чем в группе сравнения с мозаицизмом и транслокацией. Сравнительный анализ результатов исследования показал, как симптомы астенизации так и вегетативную дисфункцию более выраженную в основной группе детей с трисомией при СД.

При оценке неврологического статуса были выявлены кроме фенотипических признаков, характерных для СД, микроорганическая неврологическая симптоматика, более выраженная у детей с трисомией.

Проведенная комплексная объективная аудиометрия функции слухового анализатора у 41 ребенка с синдромом Дауна подтвердила слуховую дисфункцию у 16 детей. Кондуктивная тугоухость была доминирующей формой нарушения слуха у всех обследованных детей. Из результатов эхокардиографии, часто встречались ВПС – ДМПП в основной группе (42,5%).

У всех детей с подозрением на СД, с целью уточнения диагноза, проведено цитогенетическое исследование в Республиканском Скрининг Центре «Матери и ребёнка». При этом кариотип мальчика обозначался 47, XY+21, девочки — 47, XX+21. В 73,3% (n=88) случаев регистрировалась полная трисомия 21-й хромосомы (47,XX(XY),+21), детей с транслокационной (46,XX(XY),1:(14;21)¹¹;p11) и мозаичной формой (mos47,XX(XY),+21/46,XX(XY)(40%/60%)) оказалось 21 (17,5%) и 11 (9,2%) детей соответственно.

Анализ результатов нейropsychологического исследования как по тесту Стэнфорд-Бине так и по тесту Векслера у детей с СД, имеющих отклонения по цитогенетическому профилю по типу транслокации и мозаицизма имели более лучшие показатели, чем при трисомии. У детей с трисомией при СД нами выявлены более грубые когнитивные изменения. У детей с СД раннего возраста наблюдается замедленное развитие сенсорных, моторных, вербальных и когнитивных функций. Полученные нами данные показывает, что при всех формах СД нейрокогнитивное развитие заметно страдает, но более выраженные изменения характерны для детей с трисомией при СД.

Результаты наших исследований показали, что отличительной способностью детей с СД является их обучаемость. Ранняя педагогическая коррекция позволяет развить умственные способности этих детей и тем самым сделать их более самостоятельными и адаптировать их в социум. Комплексный подход в решении проблемы показал наилучший результат. Медикаментозное лечение помогло улучшить восприимчивость к информации, сеансы «Forbrain» подготовили зоны коры, улучшили речевые функции и словарный запас, а занятия в течение 1 года по обучающей программе «Numicon» явились завершающим этапом в улучшении когнитивных функций у детей с СД.

У детей с СД внимание неустойчиво и кратковременно, они не могут долго концентрироваться на одном или распределять внимание на несколько предметов одновременно, что обусловлено задержкой когнитивного развития и одновременно усугубляет отставание таких детей [1,4,86,126].

Так как таких детей маленький объем кратковременной памяти им тяжело запоминать промежуточные результаты вычислений, им требуется дополнительная наглядная помощь. Методика «Numicon» дает возможность детям развивать мелкую моторику, психику, помогает проведению элементарного счета в уме по образам деталей, что делает устный счет более доступным.

Таким образом, ведущими факторами интеллектуального развития у детей с СД, являются кариотип, отсутствие соматической патологии, здоровый «психологический климат» в семье и ранняя педагогическая работа.

Анализируя результаты тестирования обследуемых детей, установили, что развитие детей с СД подчиняется закономерностям развития, но характеризуется угнетением темпа, качества и соотношения х психических функций относительно возраста, что подразумевает оказание специфической персонифицированной мультидисциплинарной медико-социальной помощи.

Таким образом, в результате проведенного исследования получены данные об определенных преимуществах комбинирования медикаментозных и немедикаментозных методов терапии (сеансы Forbrain) с дальнейшим обучением детей с СД по обучающей программе Numicon. Результаты исследования показали лучшую эффективность раннего педагогического вмешательства у детей с транлокацией и мозаицизмом при синдроме Дауна, чем при трисомии.

ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабаян В.В. Клинико-функциональная и метаболическая характеристика детей с синдромом Дауна // диссерт. канд.наук-2013.
2. Бабаян В.В. Состояние здоровья детей с синдромом Дауна // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2013. - № 1. - С. 24-28. 33.
3. Балева М.С. Проблемы реабилитации детей-инвалидов в Российской Федерации (по данным федерального регистра) Текст. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2011. — Т. 56. — № 3.1. С. 5-12.
4. Беляшова М.А. Респираторные заболевания у детей с синдромом Дауна // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. - 2017. - № 2. - С. 58-64 Т. 56, №2. —С. 23-29.
5. Бочков Н.П. Клиническая генетика Текст.: учебник // Н.П. Бочков. — 4-е изд., доп. и прераб. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2011. — 582 с.
6. Бочков Н.П., Пузырев В.П., Смирнихина, С.А. Клиническая генетика учебник // под ред. Н. П. Бочкова. 4-е изд., доп. и перераб. М. ГЭОТАР–Медиа, 2015. 592 с.
7. Владимирова С.Г. Шкала Давида Векслера: настоящее и будущее в решении проблемы измерения интеллекта // Журнал Ярославский педагогический вестник. 2016.
8. Горбачевская Н.Л. Особенности формирования ЭЭГ у детей в норме и при разных типах общих (первазивных) расстройств развития // диссер.д.н. Москва 2015.
9. Горянова А.В., Семенова Н.А. Оценка темпов психомоторного развития детей с синдромом Дауна. // Вестник Российского Государственного Медицинского Университета. Специальный выпуск. - 2013. -№1, с.311.
10. Губарева Д.С. Адаптивное физическое воспитания детей с синдромом Дауна на основе музыкально-двигательных средств // диссерт. канд.наук-Москва, 2021.

11. Жиянова П.Л., Поле Е.В. Малыш с синдромом Дауна: Книга для родителей. – Изд. 4-е. – М.: Благотворительный фонд «Даунсайд-Ап», 2015. – 195 с.
12. Жиянова П.Л., Поле Е.В., Нечаева Т.Н. Формирование основных двигательных навыков у детей с синдромом Дауна. Благотворительный фонд "Даунсайд Ап", 2020. - 68 с. - ISBN 978-5-904828-02-8, - УДК 6.16.7-053.2, ББК 57.31.
13. Журба Л.Т., Мастюкова Е.М. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. -М.: Медицина, 1987-272с.
14. Засухина Г.Д. Полиморфизмы генов и поражение внутренних органов у детей с синдромом Дауна // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2012. - № 3. - С. 71-73.
15. Камалидинова Ш.М. Особое мнение о зависимости рождения детей с синдромом Дауна от возраста родителей. Пренатальная диагностика. - 2012. - № 4. Ташкент - С. 338-341.
16. Колотий А.Д. Цитогенетические и молекулярно цитогенетические исследования в диагностике мозаичных форм хромосомных аномалий у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2011.
17. Колотыгина, Е.А. Особенности обучения и воспитания детей с синдромом Дауна // Нижегородское образование. —2019,—№ 3,—С. 153-158.
18. Колчева Ю.А. Патогенетические основы неврологических нарушений при синдроме Дауна. BISSA 2017 Vol. 6 № 4. 19-21с.
19. Кружко Д. А. Исследование состояния нервной системы при синдроме Дауна // диссер. — канд. наук, Москва 2016.
20. Кузьмина Н.С. Генный полиморфизм у пациентов с синдромом Дауна Текст. // Журнал неврологии и психиатрии. — 2011. — Т. 109, № 4. — С. 50-54.
21. Лефрансуа Г. Прикладная педагогическая психология. — СПб.: Прайм-Еврознак, 2017. — 576 с.

22. Маджидова Я.Н., Салихова С.М. Неврологические и цитогенетические особенности детей с синдромом Дауна // Назарий ва клиник тиббиёт журналы №5, 2019 г. Ташкент. -С.156-158.
23. Мартынович Н. Н. Структура сердечно-сосудистой патологии у детей с синдромом Дауна: тезисы XVII Российского конгресса "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии" с международным участием // Российский вестник перинатологии и педиатрии - 2018. - № 4. - С. 197-198.
24. Медведева Т.П. Развитие познавательной деятельности детей с синдромом Дауна. // пособие. М.: Монолит, 2020 – 80 с.
25. Месилова Н.В. Анализ эффективности восстановительного лечения неврологических проявлений у детей с синдромом Дауна // — диссер. кандидат медицинских наук 2016.
26. Миронов М. Б. Эпилепсия у пациентов с синдромом Дауна // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. - 2011. - № 5, вып. 2. - С. 92-96.
27. Николаева Е. П. Способы развития сенсомоторных компонентов психической деятельности ребенка // Справочник педагога-психолога. – 2015-№ 2. – С.60 – 70
28. Новиков П.В. Ранняя профилактика врожденных и наследственных заболеваний // Медицинская сестра. — 2016. — № 8. — С.20-25.
29. Одиноква Г.Ю. Выявление и преодоление неблагополучия в развитии общения матери и ребенка раннего возраста с синдромом Дауна: Автореферат канд. дис., психол. наук: 13.00.03 – Москва, 2015. – 26 с.
30. Порошина Е.В., Евдущенко Т.Г., Евтушенко О.С., Яновская Н.В. Реабилитация детей с болезнью Дауна в условиях специализированного реабилитационного центра// Международный неврологический журнал 3. (65). 2014.
31. Прикус В. Ф., Евсева М. М., Лемешенок Е. Е. Опыт лечебно-реабилитационных мероприятий у детей с синдромом Дауна в условиях

- дома-интерната // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. - 2011. - № 1. - С. 42-43.
32. Рахмонов К. Х. Случай успешной радикальной коррекции дефекта межжелудочковой перегородки с синдромом Эйзенменгера у больной в возрасте 10 лет с наличием синдрома Дауна // Детские болезни сердца и сосудов. - 2012. - № 4. - С. 44- 47. 32.
33. Ржанова И.Е., Алексеева О.С., Фоминых А.А., Паршикова О.В. Индекс рабочей памяти как один из основных показателей теста Векслера для дошкольников // Россия, 2018
34. Сапожникова, Т.В. К вопросу социализации детей с синдромом Дауна, воспитывающихся в семье в условиях современного общества // Мир науки, культуры, образования. — 2020. — №4(1). —С. 197-200.
35. Семенова Н.А., Чубарова А.И. Физическое развитие детей с синдромом Дауна, находящихся на воспитание в семье. // Вопросы современной педиатрии. -2012.- Том.11, №4, с. 128-134.
36. Семенова Н.А. Состояние здоровья детей с синдромом Дауна // диссерт. канд.наук. 13.00.03 – Москва, 2014.
37. Сергеева, Г.М. Определение уровня фенотипического развития детей с синдромом Дауна // Вопросы региональной экономики. — 2015. —№ 4. — С. 100-109.
38. Ставцева, С. Н., Николаева Е. А., Сухоруков В. С. Окислительный стресс и митохондриальная дисфункция в патогенезе болезни Дауна // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2014. - № 3. - С. 39-43. 34.
39. Тарасенко О.А. Разработка тест-системы на основе метода количественной флуоресцентной полимеразной цепной реакции и диагностического алгоритма для пренатальной диагностики наиболее распространенных анеуплоидий // диссерт. канд.наук-2018.
40. Туманян, М.Р., Филаретова О.В. Непосредственные и отдаленные результаты радикальной хирургической коррекции полной формы

атриовентрикулярной коммуникации у детей с синдромом Дауна // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. - 2017. - № 3. - С. 26-34. 38.

41. Урядницкая Н.А. Синдром Дауна: особенности нейроанатомии / Журнал «Синдром Дауна. XXI век», № 1 (8) 2012г

42. Ходэп, Р. Эпидемиологический подход к исследованиям в области синдрома Дауна. Статистика по разводам // Синдром Дауна XXI.—2011.—№ 1(6).—С. 61.

43. Цветков В.О. Интегрированный подход к социализации семей с детьми с синдромом Дауна Текст. // Детская и подростковая реабилитация. — 2016. —№2. —С. 16-21.

44. Чубарова А.И., Семенова Н.А., Катюхина А.В. Медицинское наблюдение за ребенком с синдромом Дауна. Опыт зарубежных стран. //Синдром Дауна. XXI век. -2010.-№2 (5),с. 9-12.

45. Чубарова А.И., Семенова Н.А., Румянцева В.А. Патология щитовидной железы у детей с синдромом Дауна. // Синдром Дауна. XXI век. -2010. - №1 (4),с. 9-12.

46. Aída María Gutiérrez Sánchez. Down syndrome: Current incidence and comorbidities // 020 Apr 24;154(8):321-322. doi: 10.1016/j.medcli.2019.02.017. Epub 2019 Apr 10.

47. Alsaied T, Marino BS, Esbensen AJ, Anixt JS, Epstein, JN, Cnota JF. Does congenital heart disease affect neurodevelopmental outcomes in children with Down syndrome. Congenital Heart Disease 2016; 11: 26–33.

48. Anderson JS, Nielsen JA, Ferguson MA, et al. Abnormal brain synchrony in Down Syndrome. Neuroimage Clin 2013; 2: 703–15.

49. Arya R, Kabra M, Gulati S. Epilepsy in children with Down syndrome. Epileptic Disord 2011; 13: 1–7.

50. Association for Children with Down Syndrome: Association for Children with Down Syndrome website. Accessed June 1, 2020. <http://www.acds.org/>

51. Baburamani A.A., Patkee P.A., Tomoki Arichi, M.A. Rutherford. New approaches to studying early brain development in Down syndrome //

Developmental medicine and child neurology, Volume 61, Issue 8, 2019.
<https://doi.org/10.1111/dmcn.14260>

52. Bain, S. K., & Allin, J. D. Book review: Stanford-Binet intelligence scales, fifth edition. *Journal of Psycho Educational Assessment*, 23, 87-95, 2017.
53. Barca D, Tarta-Arsene O, Dica A, et al. Intellectual disability and epilepsy in down syndrome. *Medicine* 2014; 9: 344–50.
54. Baum RA, Nash PL, Foster JEA, et. al.: Primary care of children and adolescents with Down syndrome: an update. *Current Problem Pediatric Adolesc. Health Care* 2010; 38: pp. 235-268.
55. Bull MJ et al: Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics*. 128(2):393-406, 2011. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1605>; PMID:21788214.
56. Bunt CW et al: Role of the family physician in the care of children with Down syndrome. *Am Fam Physician*. 90(12):851-8, 2014
57. Bysterveldt A. K. van, Gillon G., Foster-Cohen S. Integrated speech and phonological awareness intervention for pre-school children with Down syndrome // *International Journal of Language and Communication Disorders*. 2010. Vol. 45, Iss. 3. P. 320—335.
58. Cebeci AN, Guven A, Yildiz M. Profile of hypothyroidism in Down's syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 5: 116—120. <https://doi.org/10.4274/Jcrpe.884>; PMID:23748065 PMID:23748065 PMCid:PMC3701917. 2013y.
59. Channell M, Hahn LJ, Rosser T, Hamilton D et al. (2019). Characteristics Associated with Autism Spectrum Disorder Risk in Individuals with Down Syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 49: 3543–56. <https://doi.org/10.1007/s10803-019-04074-1>; PMID:31124029
60. Claret C, Goday A, Benaiges D, Chillaron JJ et al. Subclinical hypothyroidism in the first years of life in patients with Down syndrome. *Pediatr Res*. 73: 674—8. <https://doi.org/10.1038/pr.2013.26>; PMID:23403803(2013y).

61. Cole JH, Annus T, Wilson LR, et al. Brain-predicted age in Down syndrome is associated with beta amyloid deposition and cognitive decline. *Neurobiol Aging* 2017; 56: 41–9.
62. Contestabile A, Benfenati F, Gasparini L. Communication breaks-Down: from neurodevelopment defects to cognitive disabilities in Down syndrome. *Prog. Neurobiol* 2010; 91: 1–22.
63. Contestabile A, Magara S, Cancedda L. The GABAergic hypothesis for cognitive disabilities in Down syndrome. *Front Cell Neurosci* 2017; 11: 54.
64. D. Wade, 1992; D. Goodkin. “Arm function after stroke: measurement and recovery over the first three months” *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1988 50(6): 714-719
65. Davidson, M.A. Primary care for children and adolescents with Down syndrome Text. / M.A. Davidson // *Pediatr Clin North Am.* — 2018. — Vol. 55(5). — P. 1099-111.
66. De la Torre R, de Sola S, Hernandez G, et. al.: Safety and efficacy of cognitive training plus epigallocatechin-3-gallate in young adults with Down's syndrome (TESDAD): a double-blind, randomizes, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: pp. 801-810.
67. Dierssen M. Down syndrome: the brain in trisomic mode. *Nat Rev Neuroscience* 2012; 13: 844–58.
68. DiGuseppi C, Hepburn S, Davis JM, et al. Screening for autism spectrum disorders in children with Down syndrome: population prevalence and screening test characteristics. *J Dev Behav. Pediatr* 2010; 31: 181–91.
69. Dominika Mazurek 1, Joanna Wyka. Down syndrome-genetic and nutritional aspects of accompanying disorders // 2015;66(3):189-94.
70. Dood B. et al. A core vocabulary approach for management of inconsistent speech disorder // *Advances in Speech-Language Pathology.* 2012. Vol. 8, Iss. 3. P. 220 – 230.

71. E. Head, I.T. Lott, D.M. Wilcock, C.A. Lemere. Aging in Down syndrome and the development of Alzheimer's disease neuropathology. *Curr Alzheimer Res* 2016; 13: 18–29.
72. Easter M. L. Improving the Speech Intelligibility of Adults with Down Syndrome (DS) using the Core Vocabulary Approach. 2016. URL: <https://repositories.lib.utexas.edu/handle/2152/39416>
73. encefalogramma-golovnogo-mozga/ Published: 2018.11.20
74. Evaluating Cognitive Outcomes in Down Syndrome // *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT04208685, 2021.
75. F. Guedj, J.L. Pennings, L.J. Massingham, et al. An integrated human/murine transcriptome and pathway approach to identify prenatal treatments for Down syndrome. *Sci Rep* 2016; 6: 32353.
76. Foley C, Killeen OG. (2019). Musculoskeletal anomalies in children with Down syndrome: an observational study. *Arch Dis Child*. 104: 482–7. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315751>; PMID:30472668
PMCID:PMC6557226
77. Gardiner K, Herault Y, Lott IT, Antonarakis SE, Reeves RH, Dierssen M. Down syndrome: from understanding the neurobiology to therapy. *J Neuroscience* 2010;30: 14943–5.
78. Guidi S, Ciani E, Bonasoni P, Santini D, Bartesaghi R. Widespread proliferation impairment and hypocellularity in the cerebellum of fetuses with down syndrome. *Brain Pathol*. 2011; 21: 361–73.
79. Guidi S, Giacomini A, Stagni F, et al. Abnormal development of the inferior temporal region in fetuses with Down syndrome. *Brain Pathol* 2018; 28: 986–98.
80. Hamner T, Udhmani MD, Osipowicz KZ, Lee NR. Pediatric brain development in Down syndrome: a field in its infancy. *J Int Neuropsychol Soc* 2018; 24: 966–76.
81. Hankinson TC et al: Craniovertebral function abnormalities in Down syndrome. *Neurosurgery*. 66(3 Suppl):32-8, 2010

82. Hawli Y, Nasrallah M, El;Hajj FG. Endocrine and musculoskeletal abnormalities in patients with Down syndrome. *Nature Reviews Endocrinology*. 5(6): 327—334. <https://doi.org/10.1038/nrendo>. PMID:19421241. 2019.80;
83. Haydar TF, Reeves RH. Trisomy 21 and early brain development. *Trends Neurosci* 2012; 35: 81–91.
84. Hill M, Barrett A, Choolani M, Lewis C, Fisher J, Chitty LS. Has noninvasive prenatal testing impacted termination of pregnancy and live birth rates of infants with Down syndrome? *Prenat. Diagn*. 2017; 37: 1281-90.
85. I.T. Lott. Neurological phenotypes for Down syndrome across the life span. *Prog Brain Res* 2012; 197: 101–21.
86. Iughetti L, Predieri B, Bruzzi P, Predieri F et al. (2014). Ten-year longitudinal study of thyroid function in children with Down's syndrome. *Hormone Research in Paediatrics*. 2(82): 113—121. <https://doi.org/10.1159/000362450>; PMID:25011431
87. J. Carr; R Shepherd. Investigation of a new motor assessment scale for stroke patients, 1994y.
88. Jason F. Woodward. Guidelines for Care of Adults with Down Syndrome // Cincinnati Children's Hospital Medical Center, 2020.
89. Jensen KM et al: Primary care for adults with Down syndrome: adherence to preventive healthcare recommendations. *J Intellect Disabil Res*. 57(5):409-21, 2013.
90. Julie Grieco, Margaret Pulsifer., et.al.: Down syndrome: Cognitive and behavioral functioning across the lifespan // doi: 10.1002/ajmg.c.31439. Epub 2015 May 18.
91. Kanaumi T, Milenkovic I, Adle-Biassette H, Aronica E, Kovacs GG. Non-neuronal cell responses differ between normal and Down syndrome developing brains. *Int J Dev Neurosci* 2013; 31: 796–803.
92. Kara Rogers, Senior Editor. Down syndrome congenital disorder // *Encyclopaedia Britannica* 2021.

93. Kariyawasam D, Carre A, Luton D, Polak M. (2015). Down syndrome and nonautoimmune hypothyroidisms in neonates and infants. *Horm Res Paediatr*. 83: 126—131. <https://doi.org/10.1159/000370004>; PMID:25592247
94. Karmiloff-Smith A, Al-Janabi T, D’Souza H, et al. The importance of understanding individual differences in Down syndrome. *F1000. Research* 2016; 5; 1–10. F1000 Faculty Rev-389.
95. Kent R. D., Vorperian H. K. Speech Impairment in Down Syndrome: A Review // *Journal of Speech Language and Hearing Research*. 2013. Vol. 56, Iss. 1. P. 178–210.
96. Kłosowska A et al: Down syndrome, increased risk of dementia and lipid disturbances. *Dev Period Med*. 21(1):69-73, 2017
97. Kolialexi A, Tsangaris GT, Kitsiou S, Kanavakis E, Mavrou A. Impact of cytogenetic and molecular cytogenetic studies on hematologic malignancies. *Chang Gung Med J*. 2012 Mar-Apr;35(2):96-110.
98. Koran ME, Hohman TJ, Edwards CM, et al. Differences in age-related effects on brain volume in Down syndrome as compared to Williams syndrome and typical development. *J Neurodev Disord* 2014; 6: 8.
99. Korbelt JO, Tirosh-Wagner T, Urban AE, et al. The genetic architecture of Down syndrome phenotypes revealed by high-resolution analysis of human segmental trisomies. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 106: 12031–6.
100. Kowalczyk K, Pukajlo K, Malczewska A, Krol;Chwastek A, Barg E. (2013). L-thyroxine therapy and growth processes in children with Down syndrome. *Adv Clin Exp Med*. 22: 85—92. PMID: 23468266
101. Kumin L. Speech intelligibility and childhood verbal apraxia in children with Down syndrome // *Down Syndrome Research and Practice*. 2011. Vol. 10, Iss. 1. P. 10–22.
102. Lau WL et al: Prevalence and parental awareness of hearing loss in children with Down syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 128(8):1091-5, 2015

103. Lee NR, Adeyemi EI, Lin A, et al. Dissociations in cortical morphometry in youth with Down syndrome: evidence for reduced surface area but increased thickness. *Cereb Cortex* 2016; 26: 2982–90.
104. Lyle R, Bena F, Gagos S, et al. Genotype-phenotype correlations in Down syndrome identified by array CGH in 30 cases of partial trisomy and partial monosomy chromosome 21. *Eur J Hum Genet* 2019; 17:454–66.
105. Madjidova Ya.N., Salikhova S.M.: Possible pathogenetic mechanisms of progression and the occurrence of intellectual and cognitive impairment in patients with Down syndrome // *International Journal of Psychosocial and Rehabilitation*, Scopus. Vol.24, special issue 1, 2020. 789-793.
106. McGrath R.J. A More Effective Speech Therapy Approach for Children with Down Syndrome // *Neuroscience News*. 2016. Vol. 6.
107. McGrath R.J. Access to genetic counseling for children with autism, Down syndrome, and intellectual disabilities Text. / [et al.]// *Pediatrics*. — 2019. — Vol. 124, suppl. 4. — P. 443-449.
108. Mircher C, Sacco S, Bouis C, Gallard J et al. (2019). Thyroid hormone and folic acid in young children with Down syndrome: the phase 3 ACTHYF trial. *Genetics in Medicine*. Published: 08 July 2019. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0597-8>; PMID:31281181
109. Mogra R, Zidere V, Allan LD. Prenatally detectable congenital heart defects in fetuses with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 320–4.
110. Morris JK, Alberman E, et al.: Cytogenetic and epidemiological findings in Down syndrome: England and Wales. 2012; 158A (5):1151–1157.
111. Moss J, Richards C, Nelson L, Oliver C. Prevalence of autism spectrum disorder symptomatology and related behavioural characteristics in individuals with Down syndrome. *Autism* 2013; 17: 390–404.
112. Murphy J, Philip M, Macken S, Meehan J et al. (2018). Thyroid dysfunction in Down's syndrome and screening for hypothyroidism in children and adolescents using capillary TSH measurement. *Journal of Pediatric Endocrinology and*

- Metabolism. 21(2): 155—163. <https://doi.org/10.1515/JPEM.2008.21.2.155>; PMID:18422028
113. N.El Hajj, M. Dittrich, J. Bock, et al. Epigenetic dysregulation in the developing Down syndrome cortex. *Epigenetics* 2016; 11: 563–78.
114. Nenna R, Mosca A, et al. (2015). Celiac Disease Screening Among a Large Cohort of Overweight/Obese Children. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 60(3).
115. Niamh Lagan 1 2, Dean Huggard, et.al.: Multiorgan involvement and management in children with Down syndrome // 2020 Jun;109(6):1096-1111. doi: 10.1111/apa.15153.
116. P. Henneman, A. Bouman, A. Mul, et al. Widespread domain-like perturbations of DNA methylation in whole blood of Down syndrome neonates. *PLoS ONE* 2018; 13: e0194938.
117. Pallardo FV, Lloret A, Lebel M, d'Ischia M, Cogger VC et al. (2010). Mitochondrial dysfunction in some oxidative stress-related genetic diseases: Ataxia-Telangiectasia, Down syndrome, Fanconi anaemia and Werner syndrome. *BioGerontology*. 11: 401—19. <https://doi.org/10.1007/s10522-010-9269-4>; PMID:20237955
118. Predictors of Speech Ability in Down Syndrome // ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05016037, 2021.
119. Rachel Whooten, Jessica Schmitt, et al.: Endocrine manifestations of Down syndrome 2018 Feb;25(1):61-66. doi: 10.1097/MED.0000000000000382.
120. Raitano Lee N, Pennington BF, Keenan JM: Verbal short-term memory deficits in Down syndrome: phonological, semantic, or both? *J. Neurodev. Disord.* 2020; 2(1):9–25. 10.
121. Ravindra Arya, Madhulika Kabra, Sheffali Gulati. Epilepsy in children with Down syndrome // *Epileptic Disord.* 2011 Mar;13(1):1-7. doi: 10.1684/epd.2011.0415. PMID: 21398208 DOI: 10.1684/epd.2011.0415
122. Richards C, Jones C, Groves L, Moss J, Oliver C. Prevalence of autism spectrum disorder phenomenology in genetic disorders: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Psychiatry* 2015; 2: 909–16.

123. Rupela V., Velleman Sh. L., et.al.: Motor speech skills in children with Down syndrome: A descriptive study // *International Journal of Speech-Language Pathology*. 2016. Vol. 18, Iss. 5, P. 483—492.
124. Rvachew S., Folden M. Speech therapy in adolescents with Down syndrome: In pursuit of communication as a fundamental human right // *International Journal of Speech-Language Pathology*. 2018. Vol. 20, Iss. 1. P. 75—83.
125. Salikhova S.M., MadjidovaYa.N., Salikhova K.Sh.: Using the Numicon program and evaluating intellectual development in children with Down syndrome // *International Journal of Brain and Cognitive Sciences*, p-ISSN: 2163-1840, e-ISSN: 2163-1867 2020; 9(2): 25-28; doi:10.5923/j.ijbcs.20200902.01
126. Skotko BG, Davidson EJ, Weintraub GS. (2013). Contributions of a specialty clinic for children and adolescents with Down syndrome. *Am J Med Genet A*. 161a(3):430—7. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35795>; PMID:23401090
127. Stagni F, Giacomini A, Emili M, Guidi S, Bartesaghi, R. Neurogenesis impairment: an early developmental defect in Down syndrome. *Free Radic Biology Med* 2018; 114: 15–32.
128. Stagni F, Giacomini A, Guidi S, Ciani E, Bartesaghi R. Timing of therapies for Down syndrome: the sooner, the better. *Front Behav Neurosci* 2015; 9: 265.
129. Stylianos E Antonarakis, Brian G Skotko. Down syndrome // PMID: 32029743 PMID: PMC8428796 DOI: 10.1038/s41572-019-0143-7, 2020
130. Sullivan WF et al: Primary care of adults with intellectual and developmental disabilities: 2018 Canadian consensus guidelines. *Can Fam Physician*. 64(4):254-79, 2018
131. Tenenbaum A, Hanna RN, Averbuch D, Wexler ID, Chavkin M, Merrick J. (2014). Hospitalization of children with Down syndrome. *Front. Public Health*. 2: 22. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2014.00022>; PMID: 24688981. PMID: PMC3960574
132. Tenenbaum A, Kastiel Y, et al. Multidisciplinary care of persons with Down syndrome in Jerusalem. *Int J Disabil Hum Dev*. 7(3): 355—7. Tenenbaum

- A, Lebel E, et.al. (2012). Euthyroid submedian free T4 and subclinical hypothyroidism may have a detrimental clinical effect in Down syndrome. *Horm Res Paediatr.* 78: 113—8. <https://doi.org/10.1159/000342075>; PMID:22922417
133. Tsou AY et al: Medical care of adults with Down syndrome: a clinical guideline. *JAMA.* 324(15):1543-56, 2020
134. Versteegen RHJ, Chang KJJ, Kusters MAA. Clinical implications of immune-mediated diseases in children with Down syndrome. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020 Feb;31(2):117-123. doi: 10.1111/pai.13133. Epub 2019 Oct 25.
135. Vida V.L., Barnoya J., Larrazabal L. A. et al. Congenital cardiac disease in children with Down's syndrome in Guatemala // *Cardiol. Young.* – 2015. – Vol. 15. – № 3. – P. 286-290.
136. Visootsak J, Huddleston L, et al. Influence of CHDs on psychosocial and neurodevelopmental outcomes in children with Down syndrome. *Cardiol Young* 2016; 26: 250–6.
137. Wiseman FK, Al-Janabi T, Hardy J, et al. A genetic cause of Alzheimer disease: mechanistic insights from Down syndrome. *Nat. Rev. Neuroscience* 2015; 16: 564–74.
138. Wood S. E. Improving the Speech and Communication Abilities of Children with Down's Syndrome: A New Model of Service Delivery using Electropalatography // CASL Research Centre Working Paper. 2016. April. WP-22.
139. Wu J, Morris JK. Trends in maternal age distribution and the live birth prevalence of Down's syndrome in England and Wales: 2020. *Eur J Hum Genet* 2013; 21: 943–7.
140. Yoder P. J., Camarata S., Woynaroski T. Treating Speech Comprehensibility in Students with Down Syndrome // *Journal of Speech Language and Hearing Research.* 2016. Vol. 59, Iss. 3. P. 446–459.
141. Zhao W, Chen F, Wu M, et al.: Postnatal Identification of Trisomy 21: An Overview of 7,133 Postnatal Trisomy 21 Cases Identified in a Diagnostic Reference Laboratory in China. 2015; 10(7):e0133151. 10.1371

142. https://emberint.ru/services/headset_forbrain. How to use method Forbrain. Instruction. Reviewed 2021.
143. <https://www.stanfordchildrens.org/en/topic/default?id=electroencephalogram-eeg-for-children-90-P02599>. Reviewed 2021
144. <https://www.kidshealth.org.nz/eeg-electroencephalogram>.
145. https://www.aksp.ru/work/sd/family/vmeste_det/files/2019/posobie-osobennosti-razvitija.pdf. 2019 год.
146. <http://earthpapers.net/osobennosti-formirovaniya-eeg-u-detey-v-norme-i-pri-raznyh-tipah-obshih-pervazivnyh-rasstroystv>.
147. http://eeg-online.ru/cl_eeghome.htm
148. <http://medical-diss.com/medicina/sostoyanie-zdorovya-detey-s-sindromom-dauna>
149. <http://sprouting.ru/sindrom-dauna/>
150. <https://aapos.org/glossary/down-syndrome>. Down syndrome and vision problems. 2020 year.
151. <https://www.dissercat.com/content/psikhicheskoe-razvitie-detei-s-sindromom-dauna-v-protse-rannego-vmeshatelstva/>
152. <https://www.downstate.edu/healthprofessions/ot/resources/mas/videos.html>

FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY

**More
Books!**



yes
I want morebooks!

Buy your books fast and straightforward online - at one of world's fastest growing online book stores! Environmentally sound due to Print-on-Demand technologies.

Buy your books online at
www.morebooks.shop

Покупайте Ваши книги быстро и без посредников он-лайн – в одном из самых быстрорастущих книжных он-лайн магазинов! окружающей среде благодаря технологии Печати-на-Заказ.

Покупайте Ваши книги на
www.morebooks.shop

KS OmniScriptum Publishing
Brivibas gatve 197
LV-1039 Riga, Latvia
Telefax: +371 686 20455

info@omniscryptum.com
www.omniscryptum.com

OMNIScriptum



FOR AUTHOR USE ONLY