

ЎУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ХУСЕНОВА НОДИРА ТУРГУНОВНА

**БОЛАЛИК ДАВРИ НЕВРОЛОГИК СТАТУСИНИ ҲИСОБГА ОЛГАН
ҲОЛДА АУТИСТИК СПЕКТР БУЗИЛИШЛАРИНИ ТАШХИСЛАШ ВА
КОРРЕКЦИЯ ҚИЛИШНИ ЯХШИЛАШ**

14.00.13 – Неврология

**тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)

Хусенова Нодира Тургуновна

Болалик даври неврологик статусини ҳисобга олган ҳолда
аутистик спектр бузилишларини ташхислаш ва коррекция
қилишни яхшилаш 3

Хусенова Нодира Тургуновна

Оптимизация диагностики и коррекции расстройств
аутистического спектра с учетом неврологического
статуса в детском возрасте 27

Khusenova Nodira Turgunovna

Optimization of the diagnosis and correction of autism
spectrum disorders taking into account the neurological
status in childhood 50

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of publications 55

ЎУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ХУСЕНОВА НОДИРА ТУРГУНОВНА

**БОЛАЛИК ДАВРИ НЕВРОЛОГИК СТАТУСИНИ ҲИСОБГА ОЛГАН
ҲОЛДА АУТИСТИК СПЕКТР БУЗИЛИШЛАРИНИ ТАШХИСЛАШ ВА
КОРРЕКЦИЯ ҚИЛИШНИ ЯХШИЛАШ**

14.00.13 – Неврология

**тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD)диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.3.PhD/Tib2118 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар

Эргашева Наргиза Насриддиновна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Раимова Малика Мухамеджановна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Дьяконова Елена Николаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор
(Россия Федерацияси)

Етакчи ташкилот

Бухоро давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «___» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (+99878)150-78-28, e-mail: info@tma.uz).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ -рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (+99878)150-78-28).

Диссертация автореферати 2024 йил «___» _____ да тарқатилди.
(2024 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

Р.Ж. Матмуродов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, доцент.

Р.Б. Азизова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий
котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент.

Д.К. Хайдарова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунё бўйлаб аутистик касалликларнинг тарқалиши сезиларли даражада – ҳар 10 000 нафар болага 16 тадан 56 тагача ошди. Бундай болалар бутун жамият учун тиббий ижтимоий, иқтисодий ва психологик муаммо сифатида катта аҳамият касб этиб келмоқда. Ихтисослаштирилган ёрдамсиз, аутистик спектр бузилишлари (АСБ) бўлган болаларнинг 95–97% и оғир руҳий ногирон бўлиб қолади. Бу болаларнинг аксариятига тизимли тиббий ёрдам талаб этилади. Ақлий заифлик билан ассоциацияланувчи аутизмга чалинган беморларнинг аксарияти бутун ҳаётлари давомида ижтимоий ва таълим-тарбиявий ёрдамга муҳтож бўлишади¹. Жаҳонда аутизмни ташхислаш, клиник аспектларини аниқлаш ва даволаш самарадорлигини ошириш учун биринчи ўринда неврологик асосларни ўрганиш, замонавий баҳолаш воситаларидан фойдаланган ҳолда ташхисот усуллари ишлаб чиқиш ва такомиллаштиришга қаратилган кенг кўламли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада мутахассисларнинг жиддий саъй-ҳаракатлари аутистик спектрдаги бузилишларни эрта ташхислаш, даволаш натижаларининг қониқарсизлиги сабабларини аниқлаш ҳамда замонавий тадқиқот усуллари асосида профилактика усуллари такомиллаштиришга қаратилган.² Шу сабабли, аутистик спектр бузилишлари бўлган болаларга сифатли, тўғри ва илмий асосланган тиббий текширув ҳамда даволаш-профилактика ишларини олиб бориш бугунги кунда замонавий тиббиётнинг энг муҳим муаммоли масалаларидан бири ҳисобланади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш ва аҳолини ижтимоий муҳофаза қилиш тизимини такомиллаштириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, касалликларга эрта ташхис қўйиш, даволаш ва профилактика ишларини ўтказишга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария ёрдами сифатини ошириш, тиббиёт ходимлари фаолиятини қўллаб-қувватлаш ва самарадорлигини яхшилаш...»³ каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга оширишда АСБнинг эрта ташхисот белгиларини ҳамда уларни тузатиш усуллари ишлаб чиқиш ва оптималлаштириш устувор йўналиш бўлиб қолмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2021 йил 5 майдаги «Соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотларни изчил давом эттириш ва тиббиёт ходимларининг салоҳиятини ошириш учун зарур шарт-

¹ <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>

² Global prevalence of autism: A systematic review update. Zeidan J et al. Autism Research 2022 March.

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-215-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами аҳолига яқинлаштириш ва тиббий хизматлар кўрсатиш самарадорлигини оширишга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарори

шароитлар яратиш тўғрисида»ги ПФ-6221-сон, 2022 йил 28 январдаги ПФ– 60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-215-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдамни аҳолига яқинлаштириш ва тиббий хизматлар кўрсатиш самарадорлигини оширишга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни бажаришда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялар ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республикада фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Аутист боланинг дезадаптациясига таъсир кўрсатадиган психик ва неврологик функциялар бузилиши сабабларини ўрганиш бўйича дунёда кўплаб тадқиқотлар ўтказилганига қарамай, ушбу муаммо тиббиётдаги, хусусан, неврологиядаги долзарб масала бўлиб қолмоқда (Naghiri R, Mashayekhi F, Bidabadi E, Salehi Z., 2016). Бугунги кунда тиббий мутахассисларнинг эътиборини боланинг ривожланиши, унинг яқин инсонлари билан ўзаро таъсирлашиш қобилияти, унинг ижтимоийлашуви тортмоқда (Rudra A. et al., 2016). Илмий тадқиқотлар шуни исботламоқдаки, “... болалар аутизмнинг табиатини тушунишда фақат боланинг аффектив ва когнитив ривожланишидаги бузилишларнинг ягона мантиғини англаганда тараққиётга эришиш мумкин”. (Ростомашвили И.Е., Уфаева Н.Ю., 2016; Baird G., et al., 2006; Kogan M.D., et al., 2007; Magiati I. et al., 2017). Ушбу турдаги руҳий дизонтогенезнинг шаклланиши боланинг атрофидаги дунё билан муносабатга киришишидаги чуқур муаммолар билан боғлиқлигини тушуниш илк ёшга қаратилган тадқиқотларнинг муҳимлигини таъкидлайди. Бироқ, аутизм мавжуд болаларда эрта руҳий ривожланишнинг бир қатор муҳим жиҳатлари етарлича ўрганилмасдан қолмоқда (Freitag C.M., et al., 2010; Лещенко С.В., 2018). Нейрофизиологик, нейровизуализацион, биокимёвий ва иммунологик тадқиқотларда АСБни нейроривожланишдаги бузилишлар хусусиятлари сифатида қаралиши кераклиги аниқланган (Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б., 2018; Хакимова Г.Р. и соавт., 2016; Дониёрова Ф.А., 2021). Бир қатор тадқиқотчиларнинг таъкидлашича, «... аутистик бузилишларда мия дисфункцияси бир нечта даражада юзага келади». (Прохорова А.В., Туйчибаева Н.М. и соавт., 2018; Wegiel J, Flory M, 2014). Ҳозирги пайтда нерв тизимидаги патологик ўзгаришлар ривожланиши патогенезида биокимёвий маркерлар ролига катта қизиқиш билдирилмоқда, хусусан, “... нейроспецифик энолаза (NSE), глиал фибрилляр кислотали протеин (GFAP), миелиннинг асосий оксиди (MBP) ва S100 оксиди” каби нейроспецифик оксилларга катта эътибор қаратилмоқда. (Скоромец А.А., Дамбинова С.А., Дьяконов М.М., 2019; Dvorak F, Haberer I, Sitzer M, Foerch C., 2019). Ушбу нейроспецифик оксиллар бош мия церебрал шикастланишининг патогенетик механизмларида иштирок этади. Бироқ, илмий адабиётларда аутизм мавжуд болаларда ушбу нейрооксилларни ўрганиш борасида санокли

тадқиқот ишлари мавжуд. Келтирилган маълумотлар турли йўналишларда бўлиб, аутистик спектр бузилишлари ва умуман аутизм ривожланишининг патогенетик механизми ҳозирги кунда мунозарали бўлиб қолмоқда. Илмий адабиётлар манбаларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, «... даволаш усулларининг бир нечтасигина аралашувлар самарадорлигини баҳолаш мезонларига мос келади». (Федотчев А.И., Дворянинова В.В., Беликова С.Д., Земляная А.А., 2019; Kilburn T.R., Sorensen M.J., Thastum M. et al., 2019). Аммо таъкидлаш жоизки, ўтказилаётган тадқиқотлар сифати яхшиланмоқда, назорат қилинадиган тадқиқотларнинг исботланганлиги ва рандомизирланганлиги даражаси ҳисобга олинмоқда (Ольшанский О.В., Гречаный С.В., 2017; Hyman S.L., Levy S.E., Myers S.M., 2020; Madjidova Y.N. Alidjanova D.A. Khidoyatova D.N., 2020). Сўнгги вақтларда АСБ мавжуд болаларни даволашда микротокли рефлексотерапия (МТРТ) қўлланилмоқда. МТРТ – кенг доирадаги касалликлар, жумладан болаларда МАТ шикастланишлари, хусусан АСБларда кенг қўлланиладиган самарали замонавий даволаш усули ҳисобланади. (Голованова С.И., 2019; Mark J., Taylor A. et al., 2020).

Бир қатор тадқиқотчиларнинг маълумотларига кўра, МТРТ нейронлар фаоллиги кучининг ўзгаришига, ўтказувчи йўллар экспрессиясига олиб келади, нерв ҳужайралари томонидан ҳам ташқи, ҳам ички импульсларни етарли даражада таҳлил қилиши учун шароит яратади, бу эса бош мия биологик токи фаоллигининг, соматосенсор табиатли потенциал параметрларининг ўзгаришини таъминлайди. Рефлектор типдаги мотонейронлар экспрессиясига, функционал типдаги синамаларда моносиноптик мушак рефлексларининг оптималлаштирилишига, ҳаракат, руҳий, нутқий ва вегетатив функциялар яхшиланишига таъсир этади. (Маджидова Ё.Н., Рашидова Г.У., Усманов С.А., 2019; Гаврилова Т.А. ва ҳаммуаллифлар., 2019). МТРТ болаларда когнитив ва нутқ бузилишларини коррекциялашда дори-дармонларсиз даволаш усуллари орасида етакчи ўринлардан бирини эгаллайди.

Шундан келиб чиқиб, АСБнинг комплекс кўп босқичли эрта диагностикасини оптималлаштириш, болаларда неврологик бузилишларни ва бош мия нейропептидларини ҳисобга олиб уларни коррекциялаш тамойилларини ишлаб чиқиш, ногиронлик кўрсаткичларини камайтириш ва уларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини бериши ушбу тадқиқот ишининг долзарблигини белгилайди.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига киритилган бўлиб, республикада амалга оширилаётган устувор илмий тадқиқотларга мувофиқ келади. Мазкур иш «Клиник олди ва намоён бўлишининг илк босқичларида аутизмни эрта ташхислаш скрининг усулларини ишлаб чиқиш» мавзусидаги ПЗ-20170929704 рақамли ва «Ўзбек тилида АВА терапия усули ёрдамида аутизмни болаларни комплекс даволаш миллий дастурини ишлаб чиқиш» мавзусидаги ИЛ-402104204 рақамли грант доирасида бажарилган (2018–2020 йй.).

Тадқиқотнинг мақсади аутистик спектр бузилишларининг дастлабки кўп босқичли комплекс ташхисотини оптималлаштириш ва болалик давридаги неврологик касалликлар ҳамда мия нейропептидларини ҳисобга олган ҳолда уларни коррекциялаш тамойилларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

М-CHAT-R ва DSM-V тестлари натижаларини бирлаштирувчи мезонлар шкаласи бўйича АСБни эрта ташхислаш;

АСБ бўлган болалар қонида нейроқсилларнинг ўрнини таҳлил қилиш;

АСБ оғирлигининг кросскорреляцион таҳлилини ўтказиш билан АСБ бўлган болалар орасида сочларнинг макро ва микроэлементлар таркибини ўрганиш;

клиник ва биокимёвий кўрсаткичлар натижаларини дори-дармонли комплекс даволаш ҳамда МТРТ ва АБА терапия билан дори-дармонсиз даволаш динамикасида қиёсий баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти. Тадқиқот ишида мулоқотмандлик, нутқнинг йўқлиги, стереотипик, такрорланувчи хатти-ҳаракатларнинг мавжудлиги, қизиқиш ва иштиёқнинг чекланганлиги кабилардан шикоят қилган 405 нафар бола ўртасида ўтказилган сўров натижаларининг таҳлиллари келтирилган. Улар орасидан 2 ёшдан 6 ёшгача бўлган АСБ билан оғриган 120 нафар бола ажратилиб, динамик кузатувга олинган ва клиник, неврологик ҳамда иммунобиокимёвий тадқиқотлар натижалари ўрганилган. Назорат гуруҳини худди шу ёшдаги 35 нафар амалий соғлом болалар ташкил этган.

Тадқиқотнинг предмети. Иммунобиокимёвий тадқиқотлар ўтказиш учун қон зардоби, микроэлементлар таркибини ўрганиш учун эса сочлардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот ишида клиник-неврологик, нейропсихологик, иммуно-биокимёвий ва инструментал тадқиқот усуллари маълумотлари асос қилиб олинди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

М-CHAT-R скрининг шкаласи ва DSM-V мезонлари таҳлили асосида болаларда АСБни эрта ташхислаш мезонлари ишлаб чиқилган;

умумий миелин оксили (УМО) массанинг пасайиши ортида юқори таркибли S100B, NSE ва GFAP номутаносиблигининг юзага келиши турли бош мия тузилмалари шаклланиши ва етилишида бузилиш мавжудлигидан далолат бериб, болаларда корреляция таҳлили билан тасдиқланадиган аутизм белгилари ривожланишига олиб келиши асосланган;

АСБ билан хасталанган болалар қонида ST-Serotonin даражасининг ошиши, патогенетик жиҳатдан бундай болаларнинг ҳиссий-мотивацион соҳадаги бузилишлари билан боғлиқлиги ҳамда сочлардаги натрий, хром, бром, кальций, цинк, мис, темир, кобальт ва йод типидagi базавий элементлар концентрацияси асаб ва иммун тизимларнинг тўғри ишлашида муҳим роли аниқланган;

МТРТни қўллаш АСБ билан оғриган болалар ижтимоий мослашувини яхшилашга ва уларнинг мулоқотмандлигини оширишга ёрдам бериши асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

амалий соғлиқни сақлашда 2 ёшдан бошлаб болаларда АСБнинг клиник кўринишларини эрта аниқлашга ёрдам берадиган М-СНАТ-R скрининг сўровномаси ишлаб чиқилган;

АСБ билан хасталанган болалар микронутриент статусини аниқлаш орқали унинг бузилиш хусусиятлари аниқланиб, уни коррекциялаш усуллари таҳлил қилинган;

АСБ билан хасталанган болаларнинг нутқий кўникмалари, ижтимоий ўзаро муносабати ва мулоқотмандлигини 45% га яхшилашга ёрдам берувчи витамин комплекси ва МТРТни ўз ичига олган терапевтик чора-тадбирлар мажмуаси схемаси таклиф қилинган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда замонавий, бир-бирини ўзаро тўлдирувчи клиник, инструментал, иммунологик ва статистик усуллардан фойдаланилгани, шунингдек, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, болаларда АСБни эрта ташхислаш механизмининг такомиллаштирилганлиги, уларнинг халқаро ва маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Олинган тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти сочининг микронутритив ҳолати ва нейроиммунологик кўрсаткичлар таркибини ўрганиш асосида болаларда АСБ ривожланишининг патогенетик механизми тўлдирилганлиги, бу эса ушбу патологиянинг дастлабки босқичларида муаммони аниқлашга ёрдам бергани билан изоҳланади.

Ишнинг амалий аҳамияти болаларда М-СНАТ-R скрининг шкаласи ва DSM-V мезонларига асосланган АСБларни барвақт ташхислаш усулларини оптималлаштиришдан иборат. АСБни коррекция қилиш учун болаларда МТРТни қўллаш илмий асосланди, у АСБли болаларнинг ижтимоий мослашувини яхшилашга ва киришимлилигини оширишга ёрдам бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий этилиши. Тошкент педиатрия тиббиёт институти мувофиқлаштирувчи Эксперт кенгашининг 2024 йил 7 февралдаги 03/1688-сон хулосасига кўра (илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлиги Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг 2024 йил 19 январдаги 03/179-сонли хати юборилган);

биринчи илмий янгилик: М-СНАТ-R скрининг шкаласи ва DSM-V мезонлари таҳлили асосида болаларда АСБни эрта ташхислаш мезонлари ўзбек тилида ишлаб чиқилгани У.Қ.Қурбонов номидаги Республика болалар руҳий-асаб касалликлар шифохонаси бўйича 21.11.2023 й.; 55-сонли ҳамда Самарқанд давлат тиббиёт университети 1-клиникаси болалар неврологияси бўлими бўйича 20.11.2023 й.; 121-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: АСБни эрта ташхислаш бирламчи тиббиёт шифокорларига хавф гуруҳидаги болаларни ўз вақтида аниқлаш имконини беради ва ушбу касаллик

белгиларини эрта аниқлаш ногиронлик даражасини сезиларли даражада камайтиради, ҳамда келажакда ижтимоий мослашувни оширади. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: АСБ мавжуд беморларда кўп босқичли комплекс диагностика, жумладан клинко-неврологик, нейропсихологик, махсус шкалалардан фойдаланиш, хусусан, М-СНАТ-R ва DSMV мезонлари, болаларда АСБ белгиларини эрта аниқлаш ва адекват даволаш тактикасини танлаш имконини беради, бу эса ҳаражатларнинг камайишига олиб келади: $S/E = (S2 - S1) / (E2 - E1) = (186000 - 120000) / (76,7 - 17,6) = 34000 / 59,1 \times 100 = 57529,61$ сўм, бунда S/E – “ҳаражат/самарадорлик”, С1 ва С2 мос равишда биринчи ва иккинчи аралашувларнинг умумий ҳаражатлари, E1 ва E2 эса мос равишда биринчи ва иккинчи аралашувларнинг самарадорлиги бўлиб, исталган ва исталмаган клиник натижанинг коэффиценти бўйича ифодаланади. Хулоса: болаларда АСБнинг дастлабки белгилари ва касалликнинг ривожланиш хавф гуруҳини аниқлаш, диагностика муддатини қисқартириш ҳисобига ҳаражатларни 2,8 баробарга камайтиради ва бир бемор учун 57529,61 сўм иқтисодий самарадорликка эришиш имконини беради.

иккинчи илмий янгилик: умумий миелин оқсили массанинг пасайиши ортида юқори таркибли S100B, NSE ва GFAP номутаносиблигининг юзага келиши турли бош мия тузилмалари шаклланиши ва етилишида бузилишдан далолат бериб, болаларда корреляция таҳлили билан тасдиқланадиган аутизм белгилари ривожланишига олиб келиши илмий асослангани У.Қ.Қурбонов номидаги Республика болалар руҳий-асаб касалликлар шифохонаси бўйича 21.11.2023 й.; 55-сонли ҳамда Самарқанд давлат тиббиёт университетининг 1-клиникаси болалар неврологияси бўлими бўйича 20.11.2023 й.; 121-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: умумий миелин оқсили массанинг пасайиши фонида юқори таркибли S100B, NSE ва GFAP номутаносиблигининг юзага келиши, бош мия турли хил структураларининг шаклланиши ва етилиши бузилганлигидан далолат бериши, адекват даволаш тактикасини танлаш имконини беради, бу эса ҳаражатларнинг камайишига олиб келади: $S/E = (S2 - S1) / (E2 - E1) = (186000 - 120000) / (76,7 - 17,6) = 34000 / 59,1 \times 100 = 57529,61$ сўм, бунда S/E – “ҳаражат/самарадорлик”, С1 ва С2 мос равишда биринчи ва иккинчи аралашувларнинг умумий ҳаражатлари, E1 ва E2 эса мос равишда биринчи ва иккинчи аралашувларнинг самарадорлиги бўлиб, исталган ва исталмаган клиник натижанинг коэффиценти бўйича ифодаланади. Хулоса: болаларда АСБнинг дастлабки белгилари ва касалликнинг ривожланиш хавф гуруҳини аниқлаш, диагностика муддатини қисқартириш ҳисобига ҳаражатларни 2,8 баробарга камайтиради ва бир бемор учун 57529,61 сўм иқтисодий самарадорликка эришиш имконини беради.

учинчи илмий янгилик: АСБ билан хасталанган болалар қонида ST-Serotonin даражасининг ошиши патогенетик жиҳатдан бундай болаларнинг ҳиссий-мотивацион соҳадаги бузилишлари билан боғлиқлиги исботлангани, шунингдек, нерв ва иммунитет тизимларининг фаолиятида иштирок этувчи

макроэлементлар (натрий, хром ва бром), эссенциал элементлар (кальций, хром, рух, мис, темир, кобальт, йод) даражаси токсик микроэлементлар (рубидий, кумуш, лантан, уран) таркибининг ошиши тенденцияси ортида пасайиши аниқлангани, ҳамда сочларнинг микроэлементлар таркиби ва унинг болалардаги АСБ оғирлигига боғлиқлигининг комплекс баҳолангани У.Қ.Қурбонов номидаги Республика болалар руҳий-асаб касалликлар шифохонаси бўйича 21.11.2023 й.; 55-сонли ҳамда Самарқанд давлат тиббиёт университети 1-клиникаси болалар неврологияси бўлими бўйича 20.11.2023 й.; 121-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: олинган маълумотлар АСБда микроэлементлар етишмовчилигининг ривожланиш диагностикасини яхшилайти ва бу даволаш тамойиллари ҳамда болаларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга ёрдам беради. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: йиллик тежаш қиймати: $I_{yil} = I_u - SH_{um} = 33003632 - 7800000 = 25203632$ сўм. Бу ерда, I_{yi} – касаллик учун кетадиган бир йиллик ўртача харажат; I_u ва SH_{um} – асосий ва тавсия этилаётган вариантларда бир касалликни ташхислаш ва даволаш учун 1 йиллик сарф-харажатлар. Хулоса: микроэлементлар ва витаминлар етишмовчилигини эрта босқичларда аниқлаш АСБ мавжуд болаларни даволаш харажатларини камайтириб, ҳар бир бемор учун бюджет маблағларини 25203632 сўмга тежайди.

тўртинчи илмий янгилик: МТРТни қўллаш АСБ билан оғирган болалар ижтимоий мослашувини яхшилашга ва уларнинг мулоқотмандлигини оширишга ёрдам беришининг илмий асослангани У.Қ.Қурбонов номидаги Республика болалар руҳий-асаб касалликлар шифохонаси бўйича 21.11.2023 й.; 55-сонли ҳамда Самарқанд давлат тиббиёт университети 1-клиникаси неврология бўлими бўйича 20.11.2023 й.; 121-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: аутистик спектр бузилиши бўлган болаларда микротокли рефлексотерапия ёрдамида комплекс даволаш боланинг ривожланиш кўникмаларини тиклашга, ижтимоий мослашувини яхшилашга ёрдам бериб, оғир оқибатлар ва ногиронликнинг олдини олади. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: АСБни комплекс даволашда тавсия этилган МТРТ усули қиммат усул бўлиб, клиник хусусиятларига кўра у қўшимча харажатларни оқлайди. Комплекс даволанишда МТРТ олган АСБли болаларда нутқий кўникмалар ривожланган, диққатнинг унумдорлиги, кўрув модаллиги ортган, хавотирлилик, тажовузкорлик ва депрессив реакциялари камайган, шунингдек, мулоқотмандлик кўникмаларини эгаллаш ўртача 42,8% га ошган.

АСБ билан оғирган болаларни даволашнинг иқтисодий самарадорлиги тахлили шуни кўрсатди, кутилган клиник натижага эга бўлиш учун ушбу даволаш нархи: $S/E = (S_2 - S_1) / (E_2 - E_1) = (186000 - 120000) / (76,7 - 17,6) = 34000 / 59,1 \times 100 = 57529,61$ сўм, бунда S/E – “харажат/самарадорлик”, S_1 ва S_2 мос равишда биринчи ва иккинчи аралашувларнинг умумий харажатлари, E_1 ва E_2 эса мос равишда биринчи ва иккинчи аралашувларнинг самарадорлиги бўлиб, исталган ва исталмаган клиник натижанинг

коэффициенти бўйича ифодаланади. Хулоса: АСБ мавжуд болаларни даволаш харажатларини таҳлил қилиш шуни кўрсатадики, бир бемор учун керакли клиник нархи 57 529,61 сўмни ташкил қилади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Ушбу тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 7 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 19 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларида 7 та мақола, шу жумладан, 3 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хотима, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 101 бетни ташкил қилади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асослаб берилган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, шунингдек, объекти ва предмети шакллантирилган, тадқиқотлар Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, олинган маълумотларнинг ишончлилиги асослаб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар берилган.

Диссертациянинг «**Болаларда аутистик спектр бузилишларини ташхислаш ва даволашнинг долзарб масалалари (адабиётлар шарҳи)**» деб номланган биринчи бобида адабиётларнинг таҳлилий шарҳи келтирилиб, маҳаллий ва хорижий тадқиқотлар натижалари таҳлил қилинган. Болаларда АСБ этиологияси ва патогенезида макро- ва микроэлементларнинг ўрни, нейроиммунологик ўзгаришларга алоҳида эътибор қаратилган. Болалар аутизида микротокли рефлексотерапиянинг (МТРТ) ўтказиш тамойиллари келтирилган. Ушбу бобда адабиёт маълумотлари умумлаштирилиб, муаммонинг долзарблиги асосланган.

Диссертациянинг «**Клиник материалнинг умумий тавсифи ва текширув усуллари**» деб номланган иккинчи бобида муаммонинг ечимини таъминлайдиган методологик ёндашувлар ва тадқиқот натижаларини баҳолашда қўлланилган статистик усуллар тавсифланган. Ишда қўлланиладиган усуллар ва услубий ёндашувлар ушбу тадқиқотни ўтказиш учун етарли бўлган вазифаларга мос келади ва унинг ишончилигини таъминлайди.

Тадқиқот ишлари 2018–2021 йиллар давомида Тошкент тиббиёт институти Неврология кафедрасида ва «Реомарказ» базасида олиб борилди. Тадқиқотда 405 нафар бола жалб қилинган бўлиб, уларнинг ота-оналари

фарзандларида мулоқотмандлик, нутқнинг йўқлиги, стереотипик, такрорланувчи ҳатти-ҳаракатларнинг мавжудлиги, қизиқиш ва иштиёқнинг чекланганлиги кабилардан шикоят қилишган. Болалар кўриги психиатр шифокор билан биргаликда амалга оширилди.

Тадқиқот 4 босқичда ўтказилди:

1-босқичда М-СНАТ-R сўрови бўйича скрининг усулига асосланиб, мулоқотмандлик, нутқнинг йўқлиги, стереотипик, такрорланувчи ҳатти-ҳаракатларнинг мавжудлиги, қизиқиш ва иштиёқнинг чекланганлиги кабилардан шикоят қилинган 405 нафар бола орасидан АСБ билан касалланган 120 нафар бола ажратиб олинди. Болаларнинг ёши 2 ёшдан 6 ёшгача бўлиб, ўртача $3,8 \pm 0,4$ ёшни ташкил этди;

2 босқичда М-СНАТ-R маълумотларига кўра, клиник-неврологик кўрик ва DSM-V мезонлари асосида 120 та ҳолатда АСБ ташхиси қўйилди;

3-босқичда АСБ билан хасталанган (61 нафар) болалар сочида микроэлементлар ва (80 нафар бола) қонида нейрооксиллар даражаси таҳлили ўтказилди;

4-босқичда АСБ билан хасталанган болаларни комплекс даволашда микротокли рефлексотерапия (МТРТ)нинг самарадорлиги баҳоланди. Тасодифий танлама усули ёрдамида болалар 2 гуруҳга бўлинди: асосий гуруҳ – 80 нафар бола, МТРТ даволаш комплексига киритилди; 40 нафар бола – стандарт фармакотерапияга ва АВА-терапияга. Терапиянинг самарадорлиги АТЕС ва CARS сўровномаси ёрдамида баҳоланди.

Тадқиқот гуруҳларида АСБ ташхиси аутистик бузилишларни ташхислашда фойдаланиладиган DSM-V мезонлари ёрдамида аниқланди. А домени учун барча 3 та аломатнинг бўлиши, В домени учун эса 4 та аломатдан 2 таси бўлиши лозим.

Қўйилган мақсадга эришиш ва муаммоларни ҳал қилиш учун қуйидаги гуруҳлар шакллантирилди. Назорат гуруҳига жинси ва ёши бўйича асосий гуруҳ билан таққосланадиган, таълим муассасаларига қатнайдиган ва аутистик бузилишлари бўлмаган 30 нафар бола киритилди. Асосий гуруҳ эса АСБ билан хасталанган 120 нафар боладан ташкил топди.

Қуйидаги мезонлар юқорида қайд этилган гуруҳлардан чиқариб ташлашга асос бўлди: марказий асаб тизими (МАТ)нинг айни пайтдаги органик шикастланишлари; ирсий моддалар алмашинуви бузилишлари (фенилкетонурия, тирозинемия, гиперглициурия ва бошқ.); хромосома касалликлари; бошқа аутистик спектр бузилишлари.

АСБни скрининг қилиш учун М-СНАТ-R усулидан фойдаланилди (Robins, Fein, Barton & Green, 2011). У ота-оналар ёки тарбиячилар учун 20 та банддан иборат саволнома бўлиб, 2-, 5- ва 12-бандлардан ташқари барча бандлар учун «ЙЎҚ» жавоби АСБ хавфини билдиради; 2-, 5- ва 12-бандлар учун «ҲА» жавоби АСБ хавфидан дарак беради.

Ушбу тадқиқотда кузатиш ва даволаш жараёнида болалар ҳолати динамикасини баҳолаш учун CARS шкаласидан фойдаланилди (Schopler E. et al., 1980, 1988; таржима Elina & Uri). CARS АҚШда 3 ёшдан 15 ёшгача бўлган

болаларда аутистик аломатлар оғирлигини аниқлаш мақсадида кенг қўлланиладиган баҳолаш шкаласи ҳисобланади.

АСБ билан хасталанган болалар терапияси самарадорлигини баҳолаш учун АТЕС тести ўтказилди. АТЕС – ота-оналар ёки шифокорлар томонидан тўлдиришга мўлжалланган бир саҳифали бланкдир. Тест 4 та кичик тестдан иборат: I. Нутк/тил мулоқоти (14 та банд); II. Мулоқотмандлик (20 та банд); III. Сенсор/когнитив билимдонлик (18 та банд); ва IV. Саломатлик/жисмоний ҳолат/хулқ-атвор (25 та банд).

Макро- ва микроэлементларнинг таркибини аниқлаш учун турли стандартлар ишлатилди: маълум миқдордаги элементни кулсиз филтер қоғозига суртиш орқали олинган ички лаборатория стандартлари ва МАГАТЭ стандарт қиёслаш намуналари Н-4 (Animalblood) ва НН-1 (соч гомогенати), шунингдек, компаратор усул. Тадқиқот Ядро физикаси институтида олиб борилди (директор, к.ф.д. Садиков И.И.).

Нейротропик аутоантитаначалар (НААТ) таркибини аниқлаш ЭЛИ-Н-Тест қаттиқ фазали иммунофермент таҳлиlining стандарт процедуралари ва «Иммункулус» (Россия) тиббий тадқиқот маркази томонидан ишлаб чиқарилган бир хил номдаги тест тўпламлари ёрдамида А.Б.Полетаев (1988; 1995; 2017) методикаси бўйича амалга оширилди.

Олинган натижалар тиббий-биологик текширувлар учун мўлжалланган вариацион статистик усулидан фойдаланган ҳолда Pentium-IV компьютерида махсус программа пакети Microsoft Office Excel-2007 ёрдамида статистик таҳлил қилинди. Вариацион параметрик ва нопараметрик статистика усули ёрдамида ўртача арифметик кўрсаткич (M), ўртача квадратик оғиш (σ), ўртача стандарт хато (m), нисбий миқдор (учраш тезлиги %), Стъюдент (t) мезони бўйича олинган натижаларни солиштирма таҳлили, эксцесс мезони, гуруҳларга ажралиш тўғрилигини текширишда қўйиладиган эҳтимолли хатолар (P) асосий дисперсия тенглиги (F –Фишер мезони) ўрганиб чиқилди. Ўртача фарқларнинг ишончлилиги Стъюдент мезонлари асосида 95% ишонч оралиғи ($p < 0.05$) билан баҳоланди. Клиник тадқиқотлар давомида олинган маълумотлар, шунингдек, Windows 6.0 учун STATISTICA дастури ёрдамида таҳлил қилинди. Амалдаги кўрсаткичлар ўртасидаги боғлиқлик даражаси Пирсон корреляция коэффиценти ёрдамида корреляцион таҳлил ёрдамида амалга оширилди. Статистик аҳамиятли ўзгариш учун $p < 0,05$ кўрсаткич ишончлилиқ даража деб қабул қилинди.

Диссертациянинг «**Болаларда аутистик спектр бузилишларининг эрта ташхиси ва клиник-неврологик хусусиятлари**» номли учинчи бобида АСБни эрта ташхислаш мезонлари ва унинг ўзига хос клиник-неврологик хусусиятлари тақдим этилган. Тадқиқотнинг 1-босқичида АСБ билан хасталанган болаларни аниқлаш ишлари олиб борилди. Бунинг учун АСБ мавжудлиги шубҳа қилинган 405 нафар бола ўртасида М-СНАТ-R ташхисот усулида скрининг ўтказилди. Болаларда мулоқотмандлик, нуткнинг етишмаслиги, стереотипик, такрорланувчи ҳатти-ҳаракатларнинг мавжудлиги, қизиқиш ва иштиёқнинг чекланганлиги каби шикоятлар қайд этилган. Тадқиқот натижалари болаларнинг 44,9% ида ($n=182$) хавф паст

даражада эканлигини кўрсатди. Ўртача хавф даражаси болаларнинг 30,1% ида (n=122) аниқланди. Таҳлилда сўровдан ўтказилган болаларнинг 24,9% ида (n=101) юқори хавф даражаси қайд этилди. Шундай қилиб, М-СНАТ-R скрининг сўровномаси асосида текширилган 405 нафар болада АСБ ривожланишининг ўртача ва юқори хавф мавжудлиги аниқланди (мос равишда 30,1% ва 24,9%).

1-жадвал

Аутистик спектр бузилишларини DSM-V бўйича ташхислаш мезонлари

Доменлар	Мезонлар: етишмаслик	Беморлар сони					
		АСБ хавфи паст (n=182)		АСБ хавфи ўртача (n=122)		АСБ хавфи юқори (n=101)	
		n	%	n	%	n	%
А. Қуйида келтирилган шаклларда айна пайтда ёки ўтмишда намоён бўлган ижтимоий мулоқот ва ижтимоий ўзаро алоқанинг турли шароитларида доимий бузилишлари; бу домендаги барча 3 та аломатлар мавжуд бўлиши керак	1. Икки томонлама ўзаро ижтимоий алоқа	25	13,7	57	46,7	101	100,0
	2. Ижтимоий ўзаро алоқа учун ишлатиладиган новербал коммуникатив хатти-харакатлар	56	30,8	28	23,0	101	100,0
	3. Ўзаро муносабатларни ўрнатиш ва узмаслик, уларнинг моҳиятини тушуниш қобилияти	101	55,5	56	45,9	101	100,0
	1 та мезонни белгилаш	158	86,8	85	69,7	0	0,0
	2 та мезон бирикмаси	24	13,2	18	14,8	0	0,0
	3 та мезон бирикмаси	0	0,0	19	15,6	101	100,0
Б. Қуйида келтирилган шаклларнинг камида 2 тасида айна пайтда ёки ўтмишда намоён бўлган хатти-ҳаракат, қизиқиш ёки фаолиятларнинг чекланган, такрорланувчи андазалари (қолиплари); бу домендаги 4 та аломатдан 2 таси мавжуд бўлиши керак	1. Стереотипик ёки такрорланувчи ҳаракатлар, объектлар ёки нутқдан фойдаланиш	67	36,8	52	42,6	52	51,5
	2. Бемор доимийликни талаб қилади, ўрнатилган тартибга риоя қилишни қатъий назорат қилади, оғзаки ва оғзаки бўлмаган хатти -ҳаракатларнинг тартибланган андазаларидан фойдаланади	58	31,9	49	40,2	47	46,5
	3. Атипик жадаллик ва диққат билан намоён бўладиган ўта чекланган, қатъий қизиқишлар	0	0,0	19	15,6	39	38,6
	4. Ҳиссий стимулларга гипер-ёки гипо-сезгирлик	57	31,3	21	17,2	18	17,8
	1 та мезонни белгилаш	182	100	103	84,4	0	0,0
	2 та мезон бирикмаси	0	0,0	14	11,5	74	73,3
	3 та мезон бирикмаси	0	0,0	5	4,1	12	11,9
	4 та мезон бирикмаси	0	0,0	0	0,0	15	14,9

DSM-V мезонларига мувофиқ кейинги текширувлар натижасида М-СНАТ-R сўровномаси бўйича АСБ хавфи паст бўлган тақдирда 100% ҳолларда АСБ аниқланмади, ўртача хавф бўлган тақдирда 15,6% болаларда АСБ аниқланди, АСБ хавфи юқори бўлган тақдирда эса 100% ҳолларда АСБ ташхиси қўйилди, (1-жадвал).

Мулоқотмандлик, нутқнинг етишмаслиги, стереотипик, такрорланувчи ҳатти - ҳаракатларнинг мавжудлиги, қизиқиш ва иштиёқнинг чекланганлиги каби шикоятлар қайд этилган болалар		
↓		
М-СНАТ-R сўровномаси бўйича скрининг усули 2-, 5- ва 12-бандлардан ташқари барча бандлар учун «ЙЎҚ» жавоби АСБ хавфини билдиради; 2-, 5- ва 12-бандлар учун «ҲА» жавоби АСБ хавфидан дарак беради		
↓	↓	↓
Паст хавф	Ўртача хавф	Юқори хавф
Умумий ҳисоб 0–2 ни ташкил этади. Агар бола 24 ойликдан кичик бўлса, туғилганига 2 йил бўлганидан кейин уни яна текширинг. АСБ хавфи йўқ бўлган тақдирда кейинги ҳаракатлар талаб этилмайди.	Умумий ҳисоб 3–7 ни ташкил этади. Хавф даражаси ҳақида қўшимча маълумот олиш учун кейинги саволлар тайинланади (М-СНАТ-R/F нинг 2-босқичи). Қуйидаги ҳаракат талаб этилади: болани ва эрта аралашувнинг мақбуллигини ташхисий баҳолаш. Навбатдаги ҳисоб 0–1 ни кўрсатса, кўрик натижаси салбий ҳисобланади. Агар АСБ хавфи аниқланса, кейинги ҳаракатлар талаб этилмайди, аммо навбатдаги ташриф пайтида бола қайта текширилиши лозим.	Умумий ҳисоб 8–20 ни ташкил этади. Кейинги саволларни ўтказиб юбориш ва кечиктирмасдан ташхисий баҳолаш ва эрта аралашувнинг мақсадга мувофиқ эканлигига ўтиш жоиз.
↓	↓	↓
Ташхисни давом эттириш ва асосий касалликни даволаш	DSM-V мезонлари бўйича баҳолаш	
	А. Қуйида келтирилган шаклларда айна пайтда ёки ўтмишда намоён бўлган ижтимоий мулоқот ва ижтимоий ўзаро алоқанинг турли шароитларида доимий бузилишлари: 1) икки томонлама ўзаро ижтимоий алоқа; 2) ижтимоий ўзаро алоқа учун ишлатиладиган новербал коммуникатив ҳатти - ҳаракатлар; 3) ўзаро муносабатларни ўрнатиш ва узмаслик, уларнинг моҳиятини тушуниш қобилияти	Б. Қуйида келтирилган шаклларнинг камида 2 тасида айна пайтда ёки ўтмишда намоён бўлган ҳатти -ҳаракат, қизиқиш ёки фаолиятларнинг чекланган, такрорланувчи андазалари (қолиплари): 1) стереотипик ёки такрорланувчи ҳаракатлар, объектлар ёки нутқдан фойдаланиш; 2) бемор доимийликни талаб қилади, ўрнатилган тартибга риоя қилишни қатъий назорат қилади, оғзаки ва оғзаки бўлмаган ҳатти-ҳаракатларнинг тартибланган андазалари (қолиплари)дан фойдаланади; 3) атипик жадаллик ва диққат билан намоён бўладиган ўта чекланган, қатъий қизиқишлар; 4) ҳиссий стимулларга гипер- ёки гипо-сезгирлик
	А домен – бу домендаги барча 3 та аломатлар мавжуд бўлиши керак	
	В домен – 4 та аломатдан 2 таси мавжуд бўлиши керак	
	↓	↓
	Мавжуд эмас	Мавжуд
	Ташхисни давом эттириш ва асосий касалликни даволаш	АСБ ташхиси

1-расм. М-СНАТ-R ва DSM-V натижаларидан фойдаланиб, АСБни эрта ташхислаш мезонлари

Шундай қилиб, текширилган 405 нафар боладан 120 нафарида АСБ ташхиси қўйилди ва бу 29,6% ни ташкил этди. М-СНАТ-R скрининг усулининг сезгирлиги 95,1%, ўзига хослиги 90,3% ва аниқлиги 91,3% ни ташкил қилади. Баён этилган маълумотлардан келиб чиқиб, 2 ёшдан 6 ёшгача бўлган болаларда АСБни эрта ташхислаш скрининги сифатида таклиф этилган усулни тавсия қиламиз.

Юқорида қайд этилганлар асосида биз M-Chat-R ва DSM-V натижаларидан фойдаланиб, АСБни эрта ташхислаш мезонларини (Хусенова Н.Т., Мажидова Е.Н., Эргашева Н.Н., 2023 й.) ишлаб чиқдик, 1-расм.

Тадқиқот ишимизнинг навбатдаги босқичи АСБ билан хасталанган 120 нафар боланинг клиник-анамнестик ва неврологик статусини баҳолашдан иборат бўлди. Шундай қилиб, 4–6 ёшда АСБ нинг энг кўп учраши, жинс тақсимотига кўра, барча ёш гуруҳларида ўғил болалар қизларга нисбатан деярли 4 баравар устун эканлиги аниқланди.

Ирсий мойиллик ўрганилганда АСБ билан хасталанган болалар орасида руҳий касалликларга нисбатан анамнезнинг оғирлиги аниқланди ($p < 0,05$). Бу маълумотлар аутизм ривожланишида генетик мойиллик омиллари мавжудлигини яна бир бор исботлаши боис бироз қизиқиш уйғотади.

Болаларни кўриқдан ўтказиш вақтидаги неврологик статус тонус диссоциацияси, рефлексларнинг ўзгариши (пай ва периостал рефлексларнинг енгил ассиметрияси), нутқий маҳсулнинг пастлиги ва ижтимоий муносабатларда нуқсон мавжудлиги кўринишидаги тарқоқ микроаломатлар билан характерланди.

Бош-мия нервлари томонидан – бурун-лаб бурмаларининг ассиметрияси ва силлиқлиги, кўз ёриқларининг ассиметрияси, тилнинг ўрта чизикдан оғиши ва бошқалар шаклида бош иннервацияси етишмовчилиги; 15,6% болаларда конвергенция ва аккомодациянинг бузилиши, бурун-лаб бурмасининг силлиқлиги ва кам ҳаракатчанлиги: ўнг томонда – 17,2% болаларнинг, чап томонда – болаларнинг 12,4% ида; тилнинг ўрта чизикдан оғиши болаларнинг 35% ида кузатилди (кўпчилик болалар ушбу кўрсатмаларни бажаришдан бош тортишди); бульбар ва псевдобульбар аломатлар аниқланмади, аммо болаларнинг 37,5% ида ютиш рефлекси сақланиб қолган ҳолда оғизда овқатнинг узок вақт ушланиб қолиши қайд этилди. Тонус диссоциацияси, патологик рефлекслар, координация бузилишлари 35,5 – 10,0% бўлган.

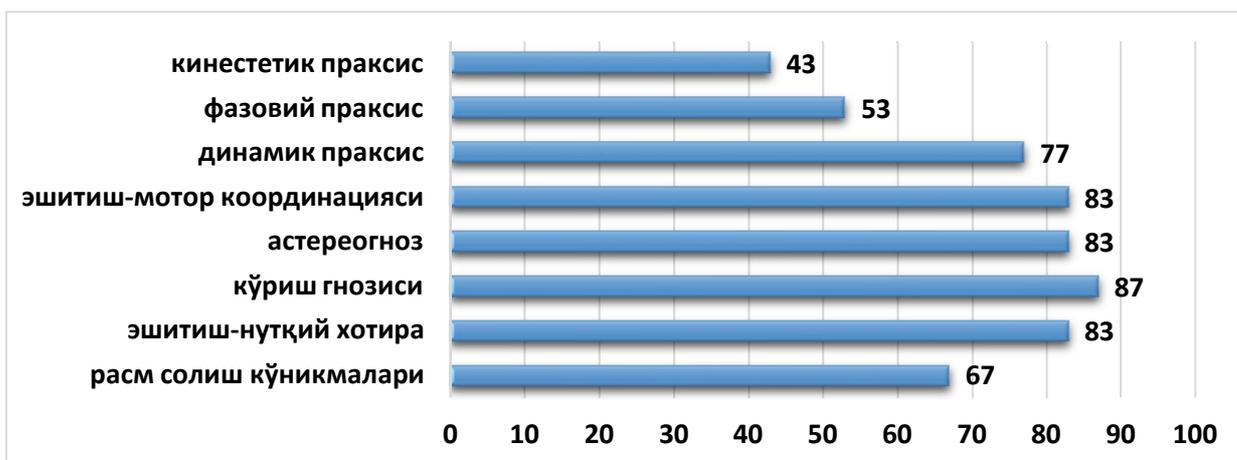
АСБ билан хасталанган болаларда уйқу бузилишлари частотаси (диссомния, инсомния, сомнолонгвия, сомнамбулизм, тунги босинқирашлар) сезиларли даражада юқори ($p < 0,05$) – 41% эканлиги аниқланди.

Шунингдек, марказий асаб тизимида патологик ўзгаришлар бўлмаган болалар фоизи назоратдагилар (9% га нисбатан 42,8%) билан таққосланганда статистик жиҳатдан сезиларли даражада ($p < 0,05$) паст эканлиги қайд этилди.

Юқоридагилардан келиб чиққан ҳолда ушбу синдромлар (пирамидал, экстрапирамидал етишмовчилик синдроми, мушак дистонияси синдроми, энурез ва бошқалар) бизнинг натижаларимизга кўра, перинатал даврда марказий асаб тизими шикастланиши субклиник шакллари нинг етарлича юқори частотаси оқибати бўлиши мумкинлигини тахмин қилишимиз мумкин.

Нейропсихологик текширув неврологик тадқиқотни тўлдириб, мия шикастланишлари ва яримшарлараро ўзаро алоқани топиқал ташхислаш самарадорлигини сезиларли даражада оширди. Аломатларнинг пайдо бўлиш механизмини аниқлаштириш, шунингдек, нутқий ривожланиш бузилишларининг ҳар хил вариантларида руҳий функцияларнинг ривожланиш ҳолати ва динамикасини таҳлил қилиш мақсадида биз нейропсихологик тадқиқот

Ўтказдик. Текширилаётган болаларда аниқланган олий мия функцияларининг нейropsихологик бузилишлари 2-расмда келтирилган.



2-расм. Текширилган аутизмли болаларда когнитив функция бузилишлари

Нейropsихологик тадқиқот кинестетик, динамик ва фазовий праксисни, эшитиш-мотор координацияси, стереогноз, кўриш гнозиси, нутқ, эшитиш-нутқ хотираси, расм чизиш ва кўз хотирасини баҳолашни ўз ичига олди.

Ҳар иккала гуруҳда ҳам 100% ҳолатда нутқнинг бузилишига дуч келинди. Асосий гуруҳда эшитиш гнозиси, астереогноз, эшитиш-мотор координацияси ва динамик праксис сезиларли даражада устунлик қилди (мос равишда 87%, 83%, 83% ва 77%). Бунда бу бузилишлар таққослаш гуруҳида сезиларли даражада кам бўлди (мос равишда 57%, 43%, 30% ва 23%).

Расм солиш ва эшитиш-нутқий хотира бузилиши ҳар иккала гуруҳда деярли бир хил учради (мос равишда асосий гуруҳда 67% ва 83% ва қиёсий гуруҳда 57% ва 77%).

Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқотлар натижасида М-СНАТ-R скрининг сўровномасига кўра текширилган болалар орасида АСБ ривожланишининг ўртача ва юқори хавфи тарқалганлиги аниқланди (мос равишда 45% ва 40%). М-СНАТ-R скрининг шкаласи ва DSM-V мезони таҳлили асосида болаларда АСБни эрта ташхислаш мезонлари ишлаб чиқилди.

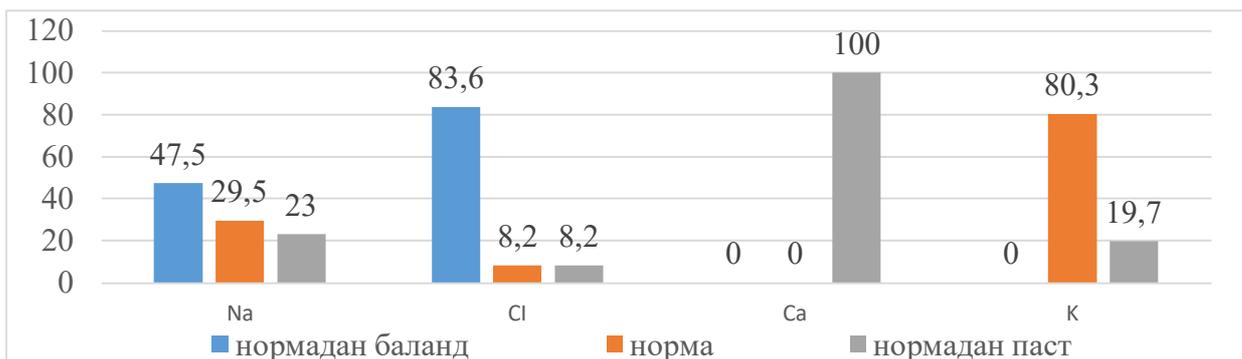
Неврологик аломатлар аутизмли болаларда ёшга боғлиқ бўлиб, тонус диссоциацияси шаклида тарқоқ микроаломатларнинг мавжудлиги, рефлексларнинг ўзгариши (пай ва периостал рефлексларнинг енгил ассиметрияси), нутқий маҳсулнинг пастлиги ва ижтимоий мулоқотда нуқсонлар мавжудлиги билан тавсифланади. Эрта болалик аутизми бўлган беморларда неврологик статуснинг ўзгариши кўпинча пай рефлекслари, мушаклар тонуси ўзгаришлари ва бош-мия нервлари шикастланиши билан тавсифланади.

Неврологик синдромлар (пирамидал, экстрапирамидал етишмовчилик синдроми, мушак дистонияси синдроми, энурез ва бошқалар) перинатал даврда марказий асаб тизими шикастланиши субклиник шакларининг етарли даражада юқори частотаси натижасида пайдо бўлиши мумкин.

Диссертациянинг «**Нейрооқсиллар таркиби ва сочда элементлар миқдорини таҳлил қилиш натижалари**» деб номланган тўртинчи бобида АСБ билан хасталанган болаларда микроэлементлар ва нейрооқсиллар миқдорининг тавсифи келтирилган.

АСБ билан хасталанган 61 нафар бола текширилиб, уларнинг сочларидаги 24 та элемент ўрганилди. Тақдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики, АСБ билан хасталанган болаларда қуйидагилар сезиларли даражада ошган: натрий (250-800 мкг/г референс қийматларида $1124,99 \pm 156,3$ мкг/г), хлор (1000-2000 мкг/г референс қийматларида $6138,0 \pm 554,4$ мкг/г), калий (800-1000 мкг/г референс қийматларида $1330,7 \pm 189,9$ мкг/г), бром (1-3,2 мкг/г референс қийматларида $177,1 \pm 55,9$ мкг/г), қуйидаги кўрсаткичларнинг эса сезиларли даражада камайгани қайд этилди: кальций (1000-1500 мкг/г референс қийматларида $339,8 \pm 20,3$ мкг/г), рух (150-250 мкг референс қийматларида $108,4 \pm 7,8$ мкг/г) ва темир (20-30 мкг/г референс қийматларида $19,1 \pm 1,2$ мкг/г).

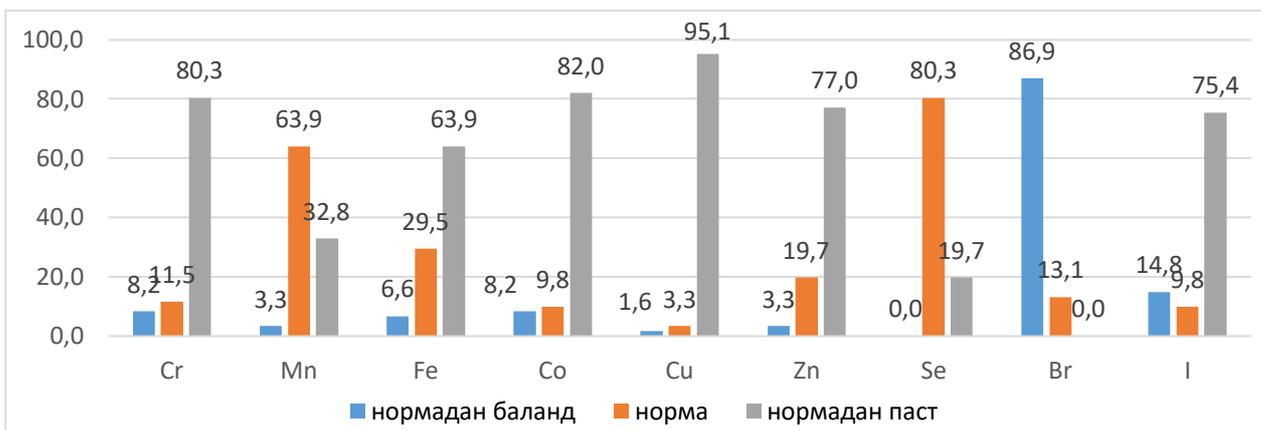
АСБ билан хасталанган болаларнинг макроэлементлар миқдори ўрганилганда натрий даражаси 47,5% ҳолатда, 100% ҳолатда кальцийнинг пасайиши ортида хлор даражаси 83,6% ҳолатда ва калийнинг меъёрий қийматлари 80,3% ҳолатда ошгани қайд этилди, 3-расм.



3-расм. АСБ билан хасталанган болалар сочларида макроэлементлар миқдори таҳлили

АСБ билан хасталанган болаларда эссенциал микроэлементлар орасида 95,1% ҳолатда мис, 82,0% ҳолатда кобальт, 80,3% ҳолатда хром, 77,0% ҳолатда рух, 75,4% ҳолатда йод миқдори камайганлиги қайд этилди.

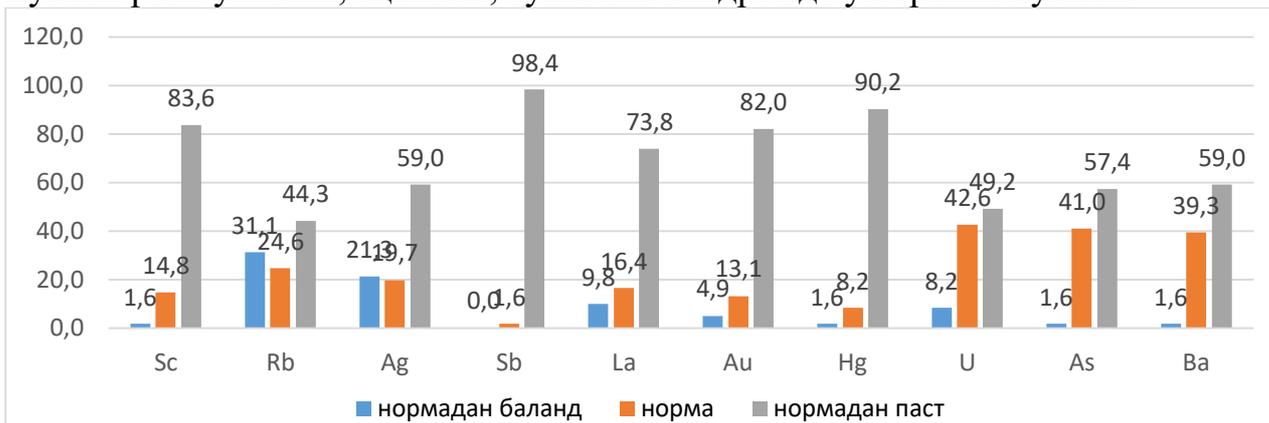
Ушбу эссенциал элементлар 86,9% ҳолатда бром ва 80,3% ҳолатда селен ва 63,9% ҳолатда марганецнинг стандарт қийматлари ошиши ортида камаяди (4-расм).



4-расм. АСБ билан хасталанган болалар сочларида эссенциал микроэлементлар миқдори таҳлили

5-расмдан кўриниб турибдики, аксарият ҳолларда АСБ билан хасталанган болаларда токсик микроэлементларнинг миқдори паст бўлиши кузатилади, аммо шуни таъкидлаш жоизки, 31,1% ҳолатда рубидий кўрсаткичлари, 21,3% ҳолатда эса кумуш миқдорининг юқорилиги аниқланди.

Рух ва миснинг камайиши ГАЁК (гамма-аминоёғли кислота) тизимида муайян роль ўйнаши, эҳтимол, аутистик синдромда ўзгариши мумкин.

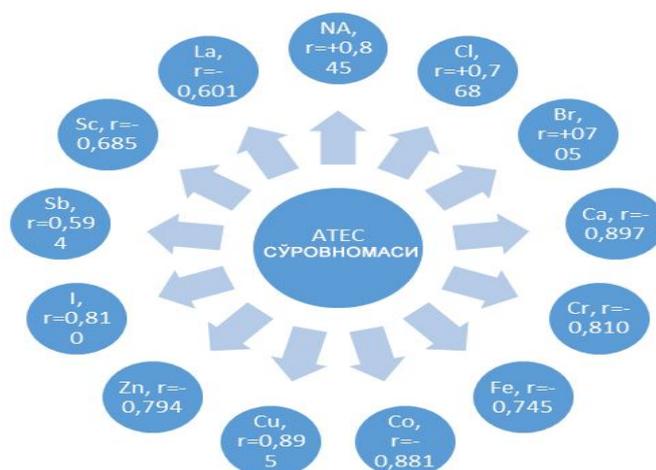


5-расм. АСБ билан хасталанган болалар сочларида токсик микроэлементлар миқдори таҳлили

Токсик микроэлементларнинг комплекс ортиқча бўлиши эссенциал микроэлементларнинг ўрнини босиши ҳисобига муҳим метаболик ва нафас олиш жараёнларининг бузилишига олиб келиши ва, оқибатда, АСБ ривожланиш хавфини ошириши мумкин.

АСБ билан хасталанган, организмда ортиқча токсик металллар мавжуд болаларда АТЕС тестининг анча юқори бали қайд этилди (60 ёки ундан кўп балл), бу эса юқори даражадаги токсик металллар ушбу ҳолатнинг ривожланиш хавфи учун аҳамиятли эканлиги ҳақидаги тахминни тасдиқлайди.

Биз томонимиздан болаларда макро- ва микроэлементлар статуси ва АСБ оғирлиги ўртасида корреляцион боғлиқлик борлиги аниқланди (6-расм).



6-расм. АТЕС сўровномаси бўйича сочларнинг макро- ва микроэлементлари таркиби ва АСБ оғирлиги ўртасидаги корреляцион боғлиқлик кўрсаткичлари

Шундай қилиб, бевосита юқори ўзаро алоқалар натрий, хлор ва бром билан аниқланди, яъни ушбу макроэлементларнинг миқдори қанчалик юқори бўлса, АСБ даражаси шунчалик оғирроқ бўлади. Шунингдек, кальций, хром, темир, кобальт, мис, рух, йод каби эссенциал микроэлементлар билан ҳам тескари юқори ва ўртача корреляция қайд этилди.

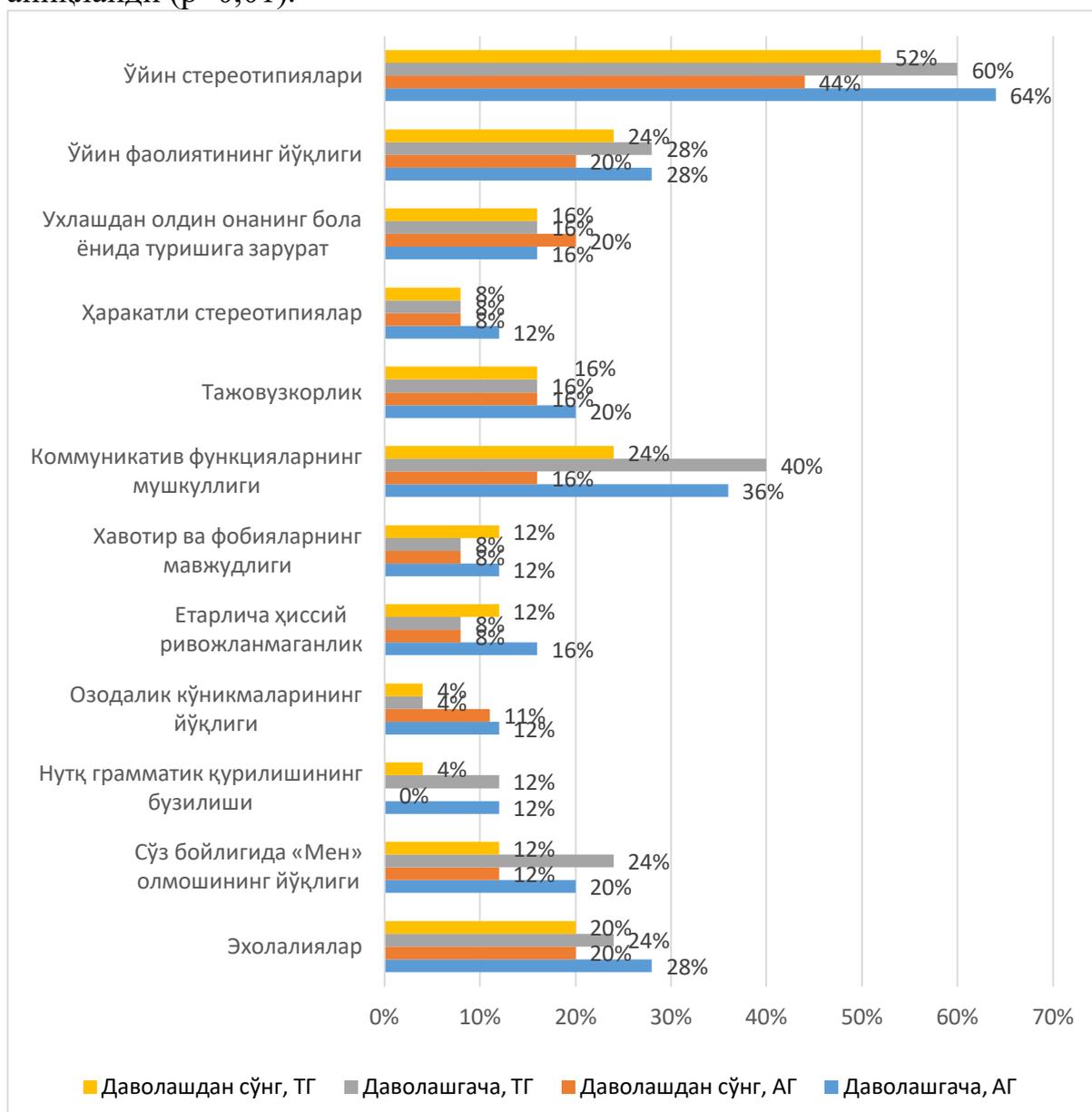
Тадқиқотимиз давомида ўрганилган барча токсик микроэлементлар нормадан паст эканлигини ҳисобга олиб, биз уларнинг АСБ ривожланишига таъсирини аниқладик. Бу ўз навбатида, корреляция таҳлилида юқори тескари алоқа билан исботланди. Асосий гуруҳ болаларининг қон зардобида S100В оксиленинг ўртача миқдори баҳоланганда, унинг назорат гуруҳи болалариникига нисбатан сезиларли даражада ошгани қайд этилди ($p=0,005$).

АСБ бўлган 14 (31%) нафар болада S100В кўрсаткичлари, назорат гуруҳидаги болаларникидан фарқли ўлароқ, биров баланд ёки норманинг юқори чегарасида бўлди. АСБнинг оғир ҳолатларида S100В кўрсаткичлари баланд бўлиб, бузилишларнинг ўртача оғирлигида эса назорат гуруҳидаги кўрсаткичларга нисбатан фарқлар кузатилди. АСБ билан хасталанган аксарият болаларда зўриқиб ишловчи нейропротектив механизмлар белгилари, бош мия тузилмалари ривожланишида аномалиялари бўлган болаларда эса бош миянинг гипоксик-ишемик шикастланиши белгилари мавжуд бўлади. АСБ билан хасталанган болаларда норматив қийматларга нисбатан NSEнинг 12,4 баравар ошгани қайд этилди ($0,44 \pm 0,03$ га нисбатан $5,46 \pm 0,84$; $p < 0,001$). Қон зардобида миелин асосий оксигенга нисбатан антижисм кўрсаткичларининг пасайиши АСБ билан хасталанган беморларда муҳим бўлган гематоэнцефалик тўсиқнинг бузилишидан далолат беради. Шу билан бирга, миелиннинг яшовчан ўсимталар билан қисман ёки тўлиқ йўқолиши нерв импульсларини ўтказишда жиддий бузилишларга сабаб бўлиши мумкин.

АСБ билан хасталанган болаларда назорат кўрсаткичларига қараганда миелин асосий оксиленинг деярли 2 баравар камайиши кузатилади ($0,35 \pm 0,03$ га нисбатан $0,69 \pm 0,02$; $p < 0,05$).

Шуни таъкидлаш керакки, GFAP алоҳида астроцитларнинг ҳам, умуман, марказий асаб тизимининг ҳам нормал ишлашини таъминлашда асосий роль ўйнайди. Унинг таркибини ўзгартириш асаб тизими касалликларида муҳим клиник аҳамият касб этади. Етилган марказий асаб тизимида бу нейроспецифик оксил кулранг модданинг протоплазматик астроцитларида, ок модданинг толали астроцитларида топилиб, уларни фарқлашда муҳим роль ўйнайди. GFAP кўрсаткичлари норматив қийматларга қараганда 12,3 баравар ошиши кузатилади ($0,03 \pm 0,002$ га нисбатан $0,37 \pm 0,008$; $p < 0,001$).

АСБ билан хасталанган болалар қонида серотониннинг деярли 3 баравар ортиши, бу ўртача $3,45 \pm 0,07$ га, назорат гуруҳида эса $1,05 \pm 0,08$ га етгани аниқланди ($p < 0,01$).



7-расм. Текширилган АСБли болаларда терапия динамикасидаги ривожланиш

Шундай қилиб, АСБ билан хасталанган болалар нейроиммунологик статусида номутоносиблик, яъни миелин асосий оқсили ва ST-Serotoninнинг пасайиши ортида S100B, NSE, GFAP даражасининг ошиши кузатилди.

Диссертациянинг «**Аутистик спектр бузилишларида микротокли рефлексотерапиянинг самарадорлигини баҳолаш**» деб номланган бешинчи бобида микротокли рефлексотерапия (МТРТ) усулининг самарадорлиги бўйича тадқиқот натижалари таҳлили берилган. Аутизмли болалар икки гуруҳга ажратилди. Комплекс фармакологик даволаш ва АВА терапиясида МТРТ сеансларини олган аутизмли 80 нафар бола асосий гуруҳ (АГ)ни, стандарт фармакотерапия ва АВА терапиясини олган аутизмли 40 нафар бола эса таққослаш гуруҳи (ТГ)ни ташкил этди.

Ўтказилган тадқиқотлар натижасида баъзи ҳолатларда ишончли бўлган яхшиланиш аниқланди, аммо АСБ билан хасталанган болалар ривожланишининг барча кўрсаткичларида таққослаш гуруҳига нисбатан асосий гуруҳда яхшиланиш тенденцияси кузатилди. Таққослаш гуруҳида ҳам даволаниш жараёнида болалар ривожланишининг барча кўрсаткичлари бўйича ижобий динамика қайд этилган бўлсада, аммо фақат «Сўз бойлигида «Мен» олмошининг йўқлиги» кўрсаткичлари бўйича ишончлилик кузатилди (7-расм).

Комплекс даволашга МТРТнинг киритилиши АСБ билан хасталанган болада нафақат ривожланиш кўникмаларини тиклашга, балки фақат фармакотерапия олган таққослаш гуруҳига нисбатан хавотир ва фобия аломатларини деярли 2 баравар йўқотишга ёрдам беради.

2-жадвал

АСБ билан хасталанган болаларни даволанишдан олдинги ва кейинги текшириш маълумотлари

Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ		Таққослаш гуруҳи	
	Даволашдан олдин	Даволашдан кейин	Даволашдан олдин	Даволашдан кейин
Кўз хотираси, эшитиш-нутқий хотира кўрсаткичлари динамикаси маълумотлари				
Кўз хотираси ҳажми (биринчи айтиш)	1,5 фигура	2,9 фигура	1,24 фигура	1,7 фигура
Эшитиш-нутқий хотира ҳажми (биринчи айтиш)	2,1 сўз	3,75 сўз	2,2 сўз	3,0 сўз
Диққат кўрсаткичлари динамикаси маълумотлари				
1 дақиқада хатолар сони	9,1	7,3	8,8	8,1
Тафаккур маҳсулдорлиги кўрсаткичлари динамикаси маълумотлари				
Бажарилган топшириқлар сони	2,05	4,1*	2,3	3,4
Ҳиссий соҳа кўрсаткичлари динамикаси маълумотлари				
Фобиялар	6,1	2,7*	6,9	4,9
Хавотир	7,3	3,6*	6,4	4,2
Тажовузкор реакциялар	7,6	3,3*	7,7	6,1
Депрессив реакциялар	5,4	1,9*	5,8	4,2

Изоҳ: * - даволашдан олдинги ва кейинги маълумотларнинг ишончлилиги ($p < 0,05$).

Бундан ташқари, кўз хотираси, эшитиш-нутқий хотира, диққат, фикрлаш жараёнлари ва ҳиссий соҳа кўрсаткичлари динамикаси маълумотларини ўрганиш учун тадқиқот ўтказилди (2-жадвал).

Жадвалда келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, МТРТ киритилганда АСБ билан хасталанган болаларни даволаш динамикасида кўз ва эшитиш хотираси кўрсаткичларнинг тикланиши кузатилди, аммо гарчи таққослаш гуруҳига нисбатан аниқроқ тенденцияга эга бўлсада рақамлар ишончли характер касб этмади. Даволаш динамикасида диққат кўрсаткичлари таҳлил қилинганда ҳам шунга ўхшаш манзара: асосий гуруҳда болалар 1,5 баравар кам, таққослаш гуруҳида эса 1,1 баравар кам хатога йўл қўйганлиги кузатилди. Олинган маълумотларга кўра, АСБ билан касалланган болаларнинг асосий гуруҳида маълумотларнинг ишончилиги аҳамиятли бўлмаса-да, аммо аниқроқ тенденцияга эга бўлди.

Комплекс даволашга МТРТ киритилганда асосий гуруҳ болаларида диққатнинг 2 баравар самарали ошиши, таққослаш гуруҳида эса 1,5 баробар ошиши қайд этилди ($p < 0,05$). Эмоционал соҳада ҳам кўрсаткичларнинг асосий гуруҳдаги АСБли болалар даволанишидан олдинги ва кейинги маълумотларга, шунингдек, асосий гуруҳдаги болалар кўрсаткичларига нисбатан ишончли баробарлашиши кузатилди ($p < 0,05$). Даволашнинг охирига келиб, ижобий динамика қайд этилди: атроф-муҳитни билишга қизиқиш ортиб, чарчоқ, кўзгалувчанлик ва тажовузкорлик камайди.

Оператив хотира ҳажми кўрув модаллигида 1,93 баравар, эшитиш-нутқ модаллигида эса 1,76 баравар ошди. Ихтиёрий диққат янада барқарорлашди, хатолар сони 1,28 марта камайди. Даволаш курсидан сўнг бола ўртача 2,95 та кўпроқ топшириқ бажаришга муваффақ бўлиб, фикрлаш маҳсулдорлиги 3,57 марта ошди. Ўтказилган даволаш курсидан сўнг фобиялар, хавотирлилик камайди, тажовузкор ва депрессив реакциялар ҳам озайди.

52% ҳолларда асосий гуруҳ болаларининг ўртача ва кучли даражадаги билиш фаолиятида ижобий динамика, 40% болаларда кучсиз ижобий динамика кузатилди, фақат 8% ҳоллардагина эса динамиканинг йўқлиги қайд этилди. Кучли ижобий динамика кузатилган 8% болаларда ҳиссий ҳолатнинг сезиларли даражада яхшиланиши, ихтиёрий фаолиятнинг намоён бўлиши, ҳаракатли стереотипияларнинг пасайиши ва нутқнинг коммуникатив функцияси пайдо бўлганлиги қайд этилди.

Стандарт методика бўйича даволанган болаларда кучли ижобий динамика фақат 8%, ўртача даражадаги билиш фаолияти динамикаси 28%, кучсиз даража 36%, динамика йўқлиги 28%, динамиканинг йўқлиги ва кучсиз динамика 64%, ўртача ва кучли динамика фақат 36% ҳолатда қайд этилди.

Асосий гуруҳда АТЕС тести бўйича ўртача балл 61,94 дан 42,21 баллга (деярли 20 балл) камайди, таққослаш гуруҳида эса бу кўрсаткич 61,86 дан 48,1 баллгача (тахминан 14 балл) пасайди. Ушбу тенденциянинг бошқа кичик шкалаларда ҳам кузатилиши АСБ билан хасталанган болаларда МТРТдан фойдаланиш самарали эканлигидан далолат беради.

Билиш фаолияти бўйича АСБ билан касалланган асосий гуруҳ болаларининг 52% ида кучли ижобий динамика, таққослаш гуруҳида эса атиги

8% ҳолатда ишончлироқ ижобий динамика қайд этилди. Асосий гуруҳ болаларининг 40% и ва таққослаш гуруҳи болаларининг 64% ида кучсиз ижобий динамика кузатилди. Билиш фаолияти динамикасининг йўқлиги асосий гуруҳ болаларида 3,5 барабар кам, таққослаш гуруҳида эса 28% ҳолатда аниқланди.

Шундай қилиб, даволаш комплексига МТРТ киритилгандан сўнг, илк болалик аутизми мавжуд бўлган беморларда ижтимоий мослашувнинг ишончли даражада сезиларли яхшиланиши ва мулоқотмандлик кўникмаларининг ошиши аниқланди. Комплекс даволашда МТРТ олган АСБ билан хасталанган болаларда нутқ кўникмалари, диққат маҳсулдорлиги, кўрув модаллиги ўсди, хавотирлилик, тажовузкорлик ва депрессив реакциялар камайди, шунингдек, мулоқотмандлик кўникмаларини эгаллаш ўртача 45,3% га ошди.

ХУЛОСА

«Болалик даври неврологик статусини ҳисобга олган ҳолда аутистик спектр бузилишларини ташхислаш ва коррекция қилишни яхшилаш» мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси юзасидан ўтказилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар шакллантирилди:

1. Кўп босқичли скрининг ёндашувга асосланиб, болалар аутизми ривожланишининг 3 та хавф гуруҳи ажратилди. Бунда, болаларнинг 30,1%и ўртача, 24,9%и эса юқори хавф гуруҳига киритилган бўлса, 29,6% болаларга эса АСБ ташхисини қўйиш имконини берди.

2. М-СНАТ-R скрининг шкаласи ва DSM-V мезони таҳлили асосида ишлаб чиқилган АСБни эрта ташхислаш мезонлари натижасида М-СНАТ-R скрининг усулининг сезгирлиги 95,1% ўзига хослик ва 90,3% аниқликни ташкил қилди.

3. АСБ билан хасталанган болалар қонидаги нейрооксиллар миқдорида номутаносиблик мавжуд бўлиб, бу миелин асосий оксилнинг (2 барабар; $p < 0,05$) камайиши ортида S100B (5,3 марта; $p < 0,001$), NSE (12,4 марта; $p < 0,001$), GFAP (12,3 марта; $p < 0,001$) ва УБМ пасайиши фонида ST-Serotonin даражасининг (3 марта; $p < 0,01$) сезиларли даражада ошиши билан тавсифланади. Кросскорреляцион таҳлилга асосланиб, нейрооксиллар номутаносиблиги болаларда АСБ оғирлиги ривожланишига таъсир қилиши исботланди.

4. АСБ билан хасталанган болаларнинг соч таркибидаги макро- ва микроэлементлар таҳлил қилинганда асаб ва иммун тизимлари фаолиятида иштирок этадиган макроэлементлар (кальций – $339,8 \pm 20,3$; $P < 0,01$), эссенциал элементлар (хром – $0,381 \pm 0,09$, $P < 0,05$, рух – $108,4 \pm 7,8$, $P < 0,01$, мис – $7,6 \pm 0,7$, $P < 0,05$, темир – $19,1 \pm 1,1$, $P < 0,05$, кобальт $0,039 \pm 0,007$, $P < 0,01$, йод – $0,78 \pm 0,2$, $P < 0,05$) даражасининг пасайиши кузатилди ($P < 0,01$). Токсик микроэлементлар (рубидий – $0,933 \pm 0,13$, лантан – $0,085 \pm 0,008$, уран – $0,321 \pm 0,03$) миқдорининг ошиш тенденцияси аниқланди. Макроэлементлар ($r = -0,525$; $P < 0,05$), эссенциал элементлар ($r = -0,615$; $P < 0,05$) миқдори ва АСБ билан хасталанган

болаларнинг клиник статусини акс эттирувчи АТЕС тестидаги кўтарилган баллар ўртасида боғлиқлик мавжудлиги қайд этилди.

5. Болаларда АСБни комплекс даволашни МТРТ билан биргаликда олиб бориш нутқ кўникмаларини 1,8 баробарга ($P<0,05$) ва ижтимоий ўзаро муносабатларни 2 баробарга ($P<0,05$), шунингдек, коммуникатив кўникмаларнинг эгалланишини ўртача 45,3% ($P<0,001$)га яхшилашга олиб келди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

**ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

ХУСЕНОВА НОДИРА ТУРГУНОВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ РАССТРОЙСТВ
АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА С УЧЕТОМ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО
СТАТУСА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ**

14.00.13 – Неврология

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам**

ТАШКЕНТ – 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № В2021.3.PhD/Tib2118.

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (русский, узбекский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель: **Эргашева Наргиза Насриддиновна**
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты: **Раимова Малика Мухамеджановна**
доктор медицинских наук, доцент

Дьяконовна Елена Николаевна
доктор медицинских наук, профессор
(Российская Федерация)

Ведущая организация: **Бухарский государственный
медицинский институт**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 г. в _____ часов на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 при Ташкентской медицинской академии (адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фарабий, 2 дом. Тел./факс: (+99878) 150-78-28, e-mail: info@tma.uz)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за №___). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фарабий, 2 дом. Тел./факс: (+99878)150-78-28.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2024 года.
(реестр протокола рассылки №___ от «___» _____ 2024 года).

Р.Ж. Матмуродов

Председатель научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

Р.Б. Азизова

Ученый секретарь научного совета по присуждению
учёных степеней,
доктор медицинских наук, доцент

Д.К. Хайдарова

Председатель научного семинара при научном совете
по присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Распространенность аутистических расстройств в мире значительно возросла - с 16 до 56 на 10 000 детской популяции. Такие дети приобретают большое значение как медицинская, социальная, экономическая и психологическая проблема для всего общества. Без специализированной помощи до 95-97% детей с расстройствами аутистического спектра (РАС) становятся тяжелыми психическими инвалидами. Абсолютное большинство этих детей нуждаются в систематической коррекционной помощи. Большинство больных с аутизмом, ассоциированным с умственной отсталостью, нуждается в социальной и образовательной поддержке в течение всей жизни.² В мире проводится ряд научных исследований с целью диагностики, определения клинических аспектов, достижения высокой эффективности лечения аутизма, изучая основные неврологические основы, разработки и усовершенствования диагностических методов с использованием современных инструментов оценки. Значительные усилия специалистов направлены на изучение раннего выявления расстройств аутистического спектра, выявление причин неудовлетворительных результатов лечения и совершенствование методов профилактики на основе современных исследовательских подходов³. В связи с этим оказание качественного, правильного и научно обоснованного медицинского обследования, а также лечебно-профилактической работы у детей с РАС сегодня является одной из важнейших проблем современной медицины. В нашей стране проводится большая работа по совершенствованию системы здравоохранения и социальной защиты населения, адаптации медицинской системы к требованиям мировых стандартов, ранней диагностики, лечения и профилактики заболеваний. В поднятии уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень были определены задачи, направленные по «...улучшению качества первичной медико-санитарной помощи, оказываемой населению, поддержке и повышению эффективности деятельности медицинских работников...»⁴. При реализации этих задач приоритетным направлением остается разработка и оптимизация ранних диагностических признаков РАС и методы их коррекции.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, определенных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-6221 от 5 мая 2021 года «О последовательном продолжении осуществляемых в системе здравоохранения реформ и создании необходимых условий для повышения потенциала медицинских работников»; №УП-60 от 28 января 2022 года «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы», в Постановлении Президента Республики Узбекистан №ПП-215 от 25

² <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>

³ Global prevalence of autism: A systematic review update. Zeidan J. et al. Autism Research 2022 March.

⁴ Постановление Президента Республики Узбекистан №ПП-215 от 25 апреля 2022 года «О дополнительных мерах по приближению первичной медико-санитарной помощи к населению и повышению эффективности оказания медицинских услуг»

апреля 2022 года «О дополнительных мерах по приближению первичной медико-санитарной помощи к населению и повышению эффективности оказания медицинских услуг», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Несмотря на многочисленные исследования, проведенные в мире по проблеме причин развития нарушения психической и неврологической функции влияющие на дизадаптацию аутичного ребенка, данная проблема является актуальной в медицине, в частности в неврологии (Haghiri R, Mashayekhi F, Bidabadi E, Salehi Z., 2016).

В настоящее время медицинских специалистов привлекает внимание развитие ребенка, его способность взаимодействовать с близкими людьми, его социализация (Rudra A. et al., 2016). Научными исследованиями было доказано, что «... прогресс в понимании природы детского аутизма может быть достигнут только при осознании единой логики нарушения аффективного и когнитивного развития ребенка». (Ростомашвили И.Е., Уфаева Н.Ю., 2016; Baird G., et al., 2006; Kogan M.D., et al., 2007; Magiati I. et al., 2017). Понимание того, что формирование данного вида психических нарушений связано с глубокими проблемами взаимодействия ребенка с окружающим миром, подчеркивает важность исследований, направленных на ранний возраст. Однако многие ключевые аспекты раннего психического развития детей с аутизмом до сих пор остаются недостаточно изученными (Freitag C.M., et al., 2010; Лещенко С.В., 2018). На основании нейробиологических, нейровизуализационных, биохимических и иммунологических исследований было установлено, что РАС необходимо рассматривать как особенности нарушения нейроразвития (Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б., 2018; Хакимова Г.Р. и соавт., 2016; Дониёрова Ф.А., 2021). При этом ряд исследователей утверждают, что «... при аутистических расстройствах дисфункция мозга возникает на нескольких уровнях». (Прохорова А.В., Туйчибаева Н.М. и соавт., 2018; Wegiel J, Flory M, 2014). В настоящее время большой интерес уделяют роли биохимических маркеров в патогенезе развития патологических изменений в нервной системе, а в частности большое значение отводится нейроспецифическим белкам, таким как «... нейронспецифической энolahе (NSE), глиальном фибриллярном кислом протеине (GFAP), основном белке миелина (MBP) и белке S100». (Скоромец А.А., Дамбинова С.А., Дьяконов М.М., 2019; Dvorak F, Haberer I, Sitzer M, Foerch C., 2019). Данные нейроспецифические белки участвуют в патогенетических механизмах церебральных поражений головного мозга. Однако в научной литературе имеются единичные работы по изучению данных нейробелков у детей с аутизмом. Имеющиеся сведения имеют разнонаправленный характер, в связи с чем в настоящее время остается дискуссионным вопрос о роли их в

патогенетическом механизме развития расстройств аутистического спектра и аутизма в целом.

Анализ научных литературных источников показал, что «... лишь немногие из методов лечения соответствуют критериям оценки эффективности вмешательств». (Федотчев А.И., Дворянинова В.В., Беликова С.Д., Земляная А.А., 2019; Kilburn T.R., Sorensen M.J., Thastum M. et al., 2019). Однако хочется отметить, что улучшается качество проведенных исследований, учитывается уровень доказанности и рандомизации контролируемых исследований (Ольшанский О.В., Гречаный С.В., 2017; Human S.L., Levy S.E., Myers S.M., 2020; Madjidova Y.N. Alidjanova D.A. Khidoyatova D.N., 2020). В последнее время при лечении детей с РАС применяется микротоковая рефлесотерапия (МТРТ). МТРТ – эффективный современный метод лечения широкого круга заболеваний, в том числе, поражений ЦНС у детей, в частности и при РАС (Голованова С.И., 2019; Mark J., Taylor A. et al., 2020).

По данным ряда исследователей, МТРТ приводит к перемене силы активности нейронов, экспрессии проводящих путей, создает условия для результативного анализа клетками нервной системы как внешних, так и внутренних импульсов, что обеспечивает перемене активности биологического тока ГМ, критериев потенциалов соматосенсорной природы. Экспрессии рефлекторного типа мотонейронов, оптимизацией реакции моносинаптического рефлекса мышечного типа на проведенные пробы функционального типа, для оптимизации моторных, психических, а также речевой и вегетативной деятельности. (Маджидова Ё.Н., Рашидова Г.У., Усманов С.А., 2019; Гаврилова Т.А. и соавт., 2019). Перечисленные механизмы действия микростимуляции на ЦНС тесно коррелируют с выявленными на данный момент нейроморфологическими, нейрофизиологическими и биохимическими особенностями патогенеза детского аутизма, чем, предположительно, можно объяснить эффект данного терапевтического воздействия (Human S.L., Levy S.E., Myers S.M., 2020). МТРТ занимает одно из ведущих мест среди немедикаментозных методов коррекции когнитивных и речевых нарушений у детей.

Учитывая это, оптимизация ранней комплексной многоступенчатой диагностики РАС и разработка принципов их коррекции с учетом неврологических расстройств и нейропептидов головного мозга в детском возрасте, дает возможность снизить показатели инвалидизации и повысить их качество жизни, что обосновывает актуальность темы данной диссертации.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа входит в план НИР Ташкентского педиатрического медицинского института, и соответствует приоритетным научным исследованиям, осуществляемым в республике. Данная работа была выполнена в рамках укрепленной темы гранта ПЗ-20170929704 «Разработка скрининговых методов ранней диагностики аутизма на доклинической и ранней стадиях проявления» (2018-2020 гг.).

Цель исследования: оптимизировать раннюю комплексную многоступенчатую диагностику РАС и разработать принципы их коррекции с учетом неврологических расстройств и нейропептидов головного мозга в детском возрасте.

Задачи исследования:

провести раннюю диагностику РАС по шкале критериев объединяющей результаты по тесту MCHAT и DSM - V;

изучить роль нейробелков в крови детей с расстройствами аутистического спектра;

изучить макро и микроэлементный состав волос среди детей с расстройствами аутистического спектра с проведением кросс-корреляционного анализа с тяжестью РАС;

провести сравнительную оценку результатов клинических и биохимических показателей в динамике медикаментозного комплексного лечения и не медикаментозных лечения МТРТ и АБА терапии.

Объект исследования. В работе представлен анализ результатов опроса 405 детей с жалобами на отсутствие коммуникабельности, речи, наличие стереотипных, повторяющееся поведение, ограниченные интересы и увлечения, из них выделен 120 детей с РАС в возрасте от 2 до 6 лет, контрольную группу составили 35 практически здоровых детей, аналогичного возраста.

Предмет исследования. Для проведения иммунно-биохимических исследований использовалась сыворотка крови, для изучения состава микроэлементов использовались волосы.

Методы исследования: в основу диссертационной работы положены данные клинико-неврологического, нейропсихологического, иммунно-биохимического и инструментального методов исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

разработаны критерии ранней диагностики РАС у детей основанные на анализе скрининговой шкалы M-CHAT-R и критерий DSM-V;

установленный дисбаланс высокого содержания S100B, NSE и GFAP на фоне снижения общего белка миелина (ОБМ) свидетельствует о нарушении формирования и созревания различных структур головного мозга и ведет к развитию симптомов аутизма у детей, что подтверждается корреляционным анализом;

доказано повышение уровня ST-Serotonin в крови у детей с РАС что патогенетически связано с нарушениями в эмоционально-мотивационной сфере у детей с РАС, а также выявлено, что концентрация в волосах натрия, хрома, брома, и прочих базовых элементов по типу кальция, хрома, цинка, меди, железа, кобальта, а также йода, играют важную роль в правильном функционировании нервной и иммунной систем;

научно-обосновано применение МТРТ у детей с РАС, которое способствует улучшению социальной адаптации и повышению коммуникации детей с РАС.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

в практическое здравоохранение предложен скрининговый опросник М-СНАТ-R, который способствует раннему выявлению клинических проявлений РАС у детей с 2-х летнего возраста;

на основании определения микронутриентного статуса детей с РАС выявлены особенности его нарушения и предложены методы его коррекции;

предложена схема комплекса лечебных мероприятий с включением витаминного комплекса и МТРТ, способствующая улучшению навыков речи, социального взаимодействия и коммуникативности детей с РАС на 45%.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в исследованиях современных, взаимодополняющих клинических, инструментальных, иммунологических и статистических методов, достаточным количеством обследованных больных, совершенствование механизма ранней диагностики РАС у детей, а также сопоставлением их с международным и отечественным опытом, подтверждением выводов и полученных результатов полномочными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость полученных результатов исследования заключается в том, что на основании изучения микронутритивного статуса волос и содержания нейроиммунологических показателей дополнил патогенетический механизм развития РАС у детей, что будет способствовать выявлению данной патологии на ранних ее стадиях.

Практическая значимость работы заключается в оптимизации методов ранней диагностики РАС у детей на основе шкалы М-СНАТ-R и критерий DSM-V. Применение МТРТ у детей для коррекции РАС научно обосновано, так как МТРТ способствует улучшению социальной адаптации и повышению коммуникации детей с РАС.

Внедрение результатов исследования: согласно заключения Координационного экспертного совета Ташкентского педиатрического медицинского института от 7 февраля 2024 года № 03/1688 (письмо Ташкентского педиатрического медицинского института Минздрава от 19 января 2024 года № 03/179 направлено в Министерство здравоохранения в части внедрения научных инноваций в другие учреждения здравоохранения):

первая научная новизна: разработаны адаптированные критерии ранней диагностики РАС у детей, основанные на анализе скрининговой шкалы М-СНАТ-R и критерий DSM-V на узбекском языке были внедрены в практику в соответствии с приказом №55 от 21.11.2023 года Республиканской детской психоневрологической больницы им. У.К. Курбанова и приказом №121 от 20.11.2023 года Многопрофильной клиники Самаркандского государственного медицинского университета. Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: ранняя диагностика РАС позволит врачам первичного звена своевременно выделять детей из группы риска, а ранняя фиксация симптомов данной патологии ощутимо уменьшает степень инвалидизации и повышают социальную адаптированность в дальнейшем. Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: многоуровневая комплексная диагностика у пациентов с РАС,

включающая использование клинико-неврологических, нейропсихологических, специальных шкал, в частности, критериев M-CHAT-R и DSM-V, позволяет на ранней стадии выявить симптомы РАС у детей и выбрать адекватную тактику лечения, что приводит к снижению затрат: $S/E = (S2 - S1) / (E2 - E1) = (186000 - 120000) / (76,7 - 17,6) = 34000 / 59,1 \times 100 = 57529,61$ сум, где S/E – «затраты/эффективность», S1 и S2 – общие затраты на первое и второе вмешательство соответственно, а E1 и E2 – эффективность первого и второго вмешательства соответственно, выражается соотношением коэффициента желательных и нежелательных клинических исходов. Заключение: выявлении ранних признаков РАС у детей и выделении группы риска по развитию данного заболевания снижает экономические затраты в 2,8 раза за счет сокращения срока диагностики и позволяет достичь экономической эффективности 57529,61 сум на одного пациента.

вторая научная новизна: установленный дисбаланс высокого содержания S100B, NSE и GFAP на фоне снижения ОБМ свидетельствует о нарушении формирования и созревания различных структур головного мозга, что ведет к развитию симптомов аутизма у детей и подтверждается корреляционным анализом были внедрены в практику в соответствии с приказом №55 от 21.11.2023 года Республиканской детской психоневрологической больницы им. У.К. Курбанова и приказом №121 от 20.11.2023 года Многопрофильной клиники Самаркандского государственного медицинского университета. Социальная эффективность научной инновации заключается в следующем: возникновение дисбаланса повышенного содержания S100B, NSE и GFAP на фоне снижения массы общего белка миелина свидетельствует о формировании и функционировании различных структур головного мозга и позволяет выбрать адекватную тактику лечения, что приводит к снижению затрат: $S/E = (S2 - S1) / (E2 - E1) = (186000 - 120000) / (76,7 - 17,6) = 34000 / 59,1 \times 100 = 57529,61$ сума, где S/E – «затраты/эффективность», S1 и S2 – общие затраты первого и второго вмешательства соответственно, а E1 и E2 – эффективность первого и второго вмешательства соответственно, выраженная в виде отношения желаемого и нежелательного клинических исходов. Заключение: выявлении ранних признаков РАС у детей и выделении группы риска по развитию данного заболевания снижает экономические затраты в 2,8 раза за счет сокращения срока диагностики и позволяет достичь экономической эффективности 57529,61 сум на одного пациента.

третья научная новизна: доказано повышение уровня ST-Serotonin в крови у детей с РАС что патогенетически связано с нарушениями в эмоционально-мотивационной сфере у детей с РАС, а также выявлено, что концентрация в волосах натрия, хрома, брома, и прочих базовых элементов по типу кальция, хрома, цинка, меди, железа, кобальта, а также йода, играют важную роль в правильном функционировании нервной и иммунной систем, результаты были внедрены в практику в соответствии с приказом №55 от 21.11.2023 года Республиканской детской психоневрологической больницы им. У.К. Курбанова и приказом №121 от 20.11.2023 года Многопрофильной клиники Самаркандского государственного медицинского университета. Социальная

эффективность научной новизны заключается в следующем: полученная информация улучшает диагностику развития дефицита микроэлементов при РАС, способствует усовершенствованию принципов лечения и повышению качества жизни детей. Экономическая эффективность научной новизны складывается из: годовой величины экономии: $I_{год} = I_u - S_{Hum} = 33003632 - 7800000 = 25203632$ сум, где $I_{год}$ – среднегодовая стоимость заболевания; $I_u - S_{Hum}$ – затраты на диагностику и лечение одного заболевания в течение 1 года в базовом и рекомендуемом вариантах. Заключение: раннее выявление дефицита микроэлементов и витаминов снижает затраты на лечение детей с РАС и экономит бюджетные средства на 25203632 сум на одного пациента.

четвертая научная новизна: научно-обосновано применение МТРТ у детей с РАС, которое способствует улучшению социальной адаптации и повышению коммуникации детей с РАС, которое было внедрено в практику в соответствии с приказом №56 21.11.2023 года Республиканской детской психоневрологической больницы им. У.К. Курбанова и приказом №121 от 20.11.2023 года Многопрофильной клиники Самаркандского государственного медицинского университета. Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: комплексная коррекция лечения с применением микротоковой рефлексотерапии у детей с расстройствами аутистического спектра способствует восстановлению у ребенка навыков развития, улучшению социальной адаптации, что может предотвратить тяжелые последствия и раннюю инвалидизацию. Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: предложенный метод коррекции РАС у детей с назначением в комплексное лечение МТРТ является более дорогостоящим, но по клинической характеристике оправдывает дополнительные затраты. У детей с РАС, получавших в комплексном лечении МТРТ повысились навыки речи, продуктивность внимания, зрительная модальность, снизились тревожность, агрессия и депрессивные реакции, а также приобретение навыков коммуникативности в среднем на 42,8%. Анализ экономической эффективности лечения детей с РАС показал, что затраты на данное лечение для получения ожидаемого клинического результата: $S/E = (S_2 - S_1) / (E_2 - E_1) = (186000 - 120000) / (76,7 - 17,6) = 34000 / 59,1 \times 100 = 57529,61$ сума, где S/E – «затраты/эффективность», S_1 и S_2 – общие затраты первого и второго вмешательства соответственно, а E_1 и E_2 – эффективность первого и второго вмешательства соответственно, выраженная в виде отношения желаемого и нежелательного клинических исходов. Заключение: анализ эффективности затрат на лечение детей с РАС показал, что стоимость данного лечения с желательным клиническим исходом составит 57529,61 сум на одного больного.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 2-х международных и 7 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, из них: 7 журнальных статей, в том числе 3 в республиканских и 4 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей

аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, список использованной литературы. Объем диссертации составляет 101 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цели и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыта теоретическая и практическая значимость полученных результатов, обоснована достоверность полученных данных, даны сведения о внедрении результатов исследования в практику, опубликованных работах, структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Актуальные проблемы диагностики и лечения расстройств аутистического спектра у детей (обзор литературы)»** приведен аналитический обзор литературы, где проанализированы результаты отечественных и зарубежных исследований. Особое внимание уделялось роли макро- и микроэлементам, нейроиммунологическим сдвигам в этиологии и патогенезе расстройств аутистического спектра у детей. Приводятся принципы проведения микротоковой рефлексотерапии при аутизме у детей. В данной главе обобщены литературные данные и обоснована актуальность проблемы.

Во второй главе диссертации **«Общая характеристика клинического материала и методов обследования»** представлены методологические подходы и методы, обеспечивающие решение проблемы, а также статистические методы, использованные для оценки результатов исследования.

Работа проводилась на кафедре неврологии Ташкентского медицинского института и на базе «Реоцентра» в период с 2018 по 2021 год. В исследования были включены 405 детей, родители которых обратились с жалобами на отсутствие коммуникабельности, речи, наличие стереотипных, повторяющееся поведение, ограниченные интересы и увлечения. Осмотр детей проводился совместно с врачом психиатром.

Исследование проводились в 4 этапа:

1 этап – на основании проведения скринингового метода опроса М-СНАТ-R из 405 детей с жалобами на отсутствие коммуникабельности, речи, наличие стереотипных, повторяющееся поведение, ограниченные интересы и увлечения были выделены 120 детей с РАС. Возраст детей варьировал от 2 до 6 лет (средний возраст $3,8 \pm 0,4$ лет);

2 этап – по данным М-СНАТ-R, клинико-неврологическом осмотре и на основании критерий DSM-V в 120 случаях выставлен диагноз РАС;

3 этап – проведен анализ микроэлементов волос (61 ребенок) и уровня нейробелков (80 детей) в крови среди детей с РАС;

4 этап – оценка эффективности микротоковой рефлексотерапии в комплексном лечении детей с РАС. Методом слепой выборки дети были подразделены на 2 группы: основная группа – 80 детей в комплекс лечения включена МТРТ, 40 детей – стандартная фармакотерапия и АВА-терапия. Оценка эффективности терапии проводили с помощью опросника АТЕС и CARS.

Диагноз РАС в исследуемых группах определялся с использованием критериев DSM-V для диагностики аутичного расстройства. Для домена А должны быть в наличии все 3 симптома, для домена В – должны быть в наличии 2 из 4-х симптомов.

Для выполнения поставленной цели и решения задач сформированы следующие группы. Группу контроля составили 30 детей, сопоставимых с основной группой по полу и возрасту, посещающих образовательные учреждения и не имеющие аутистических расстройств. Основную группу составили 120 детей с РАС.

Критериями исключения из указанных выше групп являлись: текущие органические поражения центральной нервной системы (ЦНС); наследственные нарушения обмена веществ (фенилкетонурия, тирозинемия, гиперглициурия и др.); хромосомные заболевания; прочие (другие) расстройства аутистического спектра.

Для скрининга РАС, применяли метод М-СНАТ-R (Robins, Fein, Barton&Green, 2011). Вопросник из 20 пунктов для родителей или воспитателей. Для всех пунктов, кроме 2, 5 и 12, ответ «НЕТ» указывает на риск РАС; для пунктов 2, 5 и 12 на риск РАС указывает ответ «ДА».

Для оценки динамики состояния детей в процессе наблюдения и лечения в данном исследовании использовалась шкала CARS (Schopler E. et al., 1980, 1988; перевод Elina & Uri), являющаяся широко используемой в США оценочной шкалой для определения выраженности аутистических проявлений у детей с 3 до 15 лет.

Для оценки эффективности терапии детей с РАС проводился тест АТЕС. АТЕС – это одностраничный бланк, предназначенный для заполнения родителями или врачами. Тест состоит из 4 субтестов: I. Речь/языковое общение (14 пунктов); II. Коммуникабельность (20 пунктов); III. Сенсорная/когнитивная осведомленность (18 пунктов); и IV. Здоровье/физическое состояние / поведение (25 пунктов).

Для определения содержания макро- и микроэлементов были использованы различные стандарты: внутри лабораторные, полученные путем нанесения известного количества элемента на обеззоленную фильтровальную бумагу и стандартные образцы сравнения МАГАТЭ Н-4 (Animalblood) и НН-1 (гомогенат волос), а также компараторный метод. Исследование проводилось в институте ядерной физики (директор, д.х.н. Садиков И.И.).

Определение содержания нейротропных аутоантител (НААТ) проводилось с помощью стандартных процедур твердофазного

иммуноферментного анализа ЭЛИ-Н-Тест и одноименных тест-наборов производства МИЦ «Иммункулус» (Россия) по методике А.Б.Полетаева (1988; 1995; 2017).

Полученные результаты подвергали статистической обработке с использованием специального пакета программ Microsoft Office Excel-2007 на компьютере Pentium-IV с использованием вариационно-статистического метода, предназначенного для медико-биологических исследований. Среднее арифметическое (M), среднее квадратичное отклонение (σ), стандартная ошибка среднего (m), относительное количество (скорость встречи%), проведен сравнительный анализ результатов, полученных с помощью критерия Стьюдента (t), критерия эксцесса, изучены вероятности ошибок (R) основного равенства дисперсий (критерий F-Фишера). Достоверность различий средних оценивали с 95% доверительным интервалом ($p < 0,05$) по критерию Стьюдента. Данные, полученные в ходе клинических исследований, также были проанализированы с помощью программного обеспечения STATISTICA для Windows 6.0. Степень корреляции между используемыми параметрами определяли с помощью корреляционного анализа с использованием коэффициента корреляции Пирсона. $p < 0,05$ рассматривался как доверительный уровень для статистически значимого изменения.

В третьей главе диссертации «**Ранняя диагностика и клинико-неврологическая характеристика расстройств аутистического спектра у детей**» даются критерии ранней диагностики и особенности клинико-неврологической характеристики РАС.

1-й этап исследования заключался в выявлении детей с РАС. В результате нами проведен скрининговый метод диагностики М-СНАТ-R среди 405 детей с подозрением на РАС. Дети поступали с жалобами на отсутствие коммуникабельности, речи, наличие стереотипных, повторяющееся поведение, ограниченные интересы и увлечения.

Результаты исследования показали, что у 44,9% детей (n=182) выявлен низкий уровень риска. Средний уровень риска был выявлен у 30,1% детей (n=122). Анализ выявил высокий уровень риска у 24,9% опрошенных детей (n=101). Таким образом, установлено превалирование среди обследованных 405 детей среднего и высокого риска развития РАС по скрининговому опроснику М-СНАТ-R (30,1% и 24,9% соответственно).

В результате дальнейшего обследования, согласно критериям DSM-V нами установлено, что при низком риске РАС по опроснику М-СНАТ-R в 100% случаях РАС установлен не был, при среднем риске – РАС был установлен у 15,6% детей, тогда как при высоком риске РАС – в 100% случаях диагностировали РАС, таблица 1.

Таблица 1

Критерии диагностики расстройства аутистического спектра по DSM-V

Домены	Критерии: дефициты	Количество больных		
		Низкий риск РАС (n=182)	Средний риск РАС (n=122)	Высокий риск РАС (n=101)

		n	%	n	%	n	%
А. Устойчивые нарушения в социальной коммуникации и социальном взаимодействии в различных контекстах, проявляемые в настоящий момент или в прошлом в указанных далее формах; должны быть в наличии все 3 симптома из этого домена	1. Реципрокное социальное взаимодействие.	25	13,7	57	46,7	101	100,0
	2. Невербальное коммуникативное поведение, используемое для социального взаимодействия.	56	30,8	28	23,0	101	100,0
	3. Способность завязывать и поддерживать взаимоотношения, понимать их сущность.	101	55,5	56	45,9	101	100,0
	Установление 1 критерия	158	86,8	85	69,7	0	0,0
	Сочетание 2-х критерий	24	13,2	18	14,8	0	0,0
	Сочетание 3-х критерий	0	0,0	19	15,6	101	100,0
	В. Ограниченные, повторяющиеся шаблоны поведения, интересы или действия, проявляемые в настоящий момент или в прошлом как минимум в 2-х из указанных далее форм; должны быть в наличии 2 из 4-х симптомов.	1. Стереотипные или повторяющиеся движения, использование объектов или речи.	67	36,8	52	42,6	52
2. Пациент настаивает на постоянстве, строго следит за соблюдением установленного распорядка, использует ритуализованные шаблоны вербального и невербального поведения.		58	31,9	49	40,2	47	46,5
3. Крайне ограниченные, фиксированные интересы, проявляющиеся с нетипичной интенсивностью и сосредоточенностью.		0	0,0	19	15,6	39	38,6
4. Гипер- или гипочувствительность к сенсорным стимулам.		57	31,3	21	17,2	18	17,8
Установление 1 критерия		182	100	103	84,4	0	0,0
Сочетание 2-х критерий		0	0,0	14	11,5	74	73,3
Сочетание 3-х критерий		0	0,0	5	4,1	12	11,9
Сочетание 4-х критерий		0	0,0	0	0,0	15	14,9

Таким образом, из 405 обследованных детей у 120 детей был диагностирован РАС, что составило 29,6%. Чувствительность скринингового метода М-CHAT-R составляет 95,1%, специфичность 90,3%, а точность – 91,3%. В связи с изложенными данными рекомендуем предложенный метод как скрининг ранней диагностики РАС у детей в возрасте от 2 до 6 лет.

На основании вышеизложенного, нами были разработаны критерии ранней диагностики РАС (рисунок 1) с использованием результатов М-Chat-R и DSM-V (Хусенова Н.Т., Маджидова Е.Н., Эргашева Н.Н., 2023).

Дети с жалобами на отсутствие коммуникабельности, речи, наличие стереотипных, повторяющееся поведение, ограниченные интересы и увлечения		
Скрининговый метода опроса M-CHAT-R		
Для всех пунктов, кроме 2, 5 и 12, ответ «НЕТ» указывает на риск РАС; для пунктов 2, 5 и 12 на риск РАС указывает ответ «ДА».		
Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
Общий счет составляет 0-2; если ребенок младше 24 месяцев, проверьте его снова после второго года рождения. В случае отсутствия риска РАС дальнейших действий не требуется.	Общий счет составляет 3-7; назначаются последующие вопросы (второй этап M-CHAT-R/F) для получения дополнительной информации о степени риска. Требуется следующие действия: провести диагностическое оценивание ребенка и приемлемости раннего вмешательства. Если последующий подсчет показывает 0-1, результат осмотра считается отрицательным. Не требуется дальнейших действий, если выявлен риск РАС, но во время последующих визитов ребенок должен быть проверен повторно.	Общий счет составляет 8-20; допустимо пропустить последующие вопросы и незамедлительно перейти к диагностической оценке и целесообразности раннего вмешательства.
Дальнейшая диагностика и лечение основного заболевания	Проведение оценки по критериям DSM- V	
	А. Устойчивые нарушения в социальной коммуникации и социальном взаимодействии в различных контекстах, проявляемые в настоящий момент или в прошлом в указанных далее формах. 1. Реципрокное социальное взаимодействие 2. Невербальное коммуникативное поведение, используемое для социального взаимодействия. 3. Способность завязывать и поддерживать взаимоотношения, понимать их сущность.	В. Ограниченные, повторяющиеся шаблоны поведения, интересы или действия, проявляемые в настоящий момент или в прошлом как минимум в 2-х из указанных далее форм: 1. Стереотипные или повторяющиеся движения, использование объектов или речи; 2. Пациент настаивает на постоянстве, негибок в отношении нового, строго следит за соблюдением установленного распорядка, использует ритуализованные шаблоны вербального и невербального поведения; 3. Крайне ограниченные, фиксированные интересы, проявляющиеся с нетипичной интенсивностью и сосредоточенностью. 4. Гипер- или гипо-чувствительность к сенсорным стимулам либо необычные интересы к сенсорным аспектам среды.
	<i>Домен А - должны быть в наличии все 3 симптома из этого домена Домен В - должны быть в наличии 2 из 4-х симптомов.</i>	
	Нет в наличии	Есть в наличии
Дальнейшая диагностика и лечение основного заболевания		Диагноз РАС

Рис. 1. Критерии ранней диагностики РАС с использованием результатов M-CHAT-R и DSM-V

Дальнейший этап нашей работы заключается в оценке клинично-анамнестического и неврологического статуса 120 детей с РАС. Так нами было установлено, что пик выявления РАС приходится на возраст в возрасте 4-6 лет. Согласно распределению по полу установлено почти 4-х кратное преобладание мальчиков над девочками во всех возрастных группах.

При изучении наследственной предрасположенности выявлена отягощенность анамнеза в отношении психических заболеваний среди детей с РАС ($p < 0,05$). Эти данные представляют определенный интерес, так как еще раз доказывают, что имеются генетические факторы предрасположенности в развитии аутизма.

Неврологический статус на момент осмотра детей характеризовался рассеянной микросимптоматикой в виде диссоциации тонуса, измеёёнением рефлексов (легкой асимметрии сухожильных и периостальных рефлексов), низкой речевой продукцией и наличием дефекта в социальном общении.

Со стороны черепно-мозговых нервов – недостаточность черепной иннервации в форме асимметрии и сглаженности носогубных складок, асимметрии глазных щелей, отклонения языка от средней линии и др.; нарушение конвергенции и аккомодации было у 15,6% детей, сглаженность и меньшая подвижность носогубной складки: правой – у 17,2% детей, левой – 12,4% детей; отклонение языка от средней линии в 35% (у большинства детей отказ от выполнения данной инструкции), бульбарных и псевдобульбарных симптомов выявлено не было, однако у 37,5% детей отмечено длительное удержание пищи во рту при сохранном глотательном рефлексе. Диссоциация

тонуса, патологические рефлексы, координационные нарушения были в 35,5 – 10,0%.

Выявлено, что у детей с РАС значимо ($p < 0,05$) выше частота расстройств сна (диссомнии, инсомнии, сомнолонгвия, сомнамбулизм, ночные кошмары) – 41%.

Также отмечается, что процент детей, у которых нет патологических изменений в ЦНС статистически значимо ($p < 0,05$) ниже по сравнению с контролем (42,8%, против 9%).

На основании изложенного выше мы можем предположить, согласно полученным нами результатам, данные синдромы (синдром пирамидной, экстрапирамидной недостаточности, синдром мышечной дистонии, энурез и прочие), могут являться следствием достаточно высокой частоты субклинических форм поражения центральной нервной системы в перинатальном периоде.

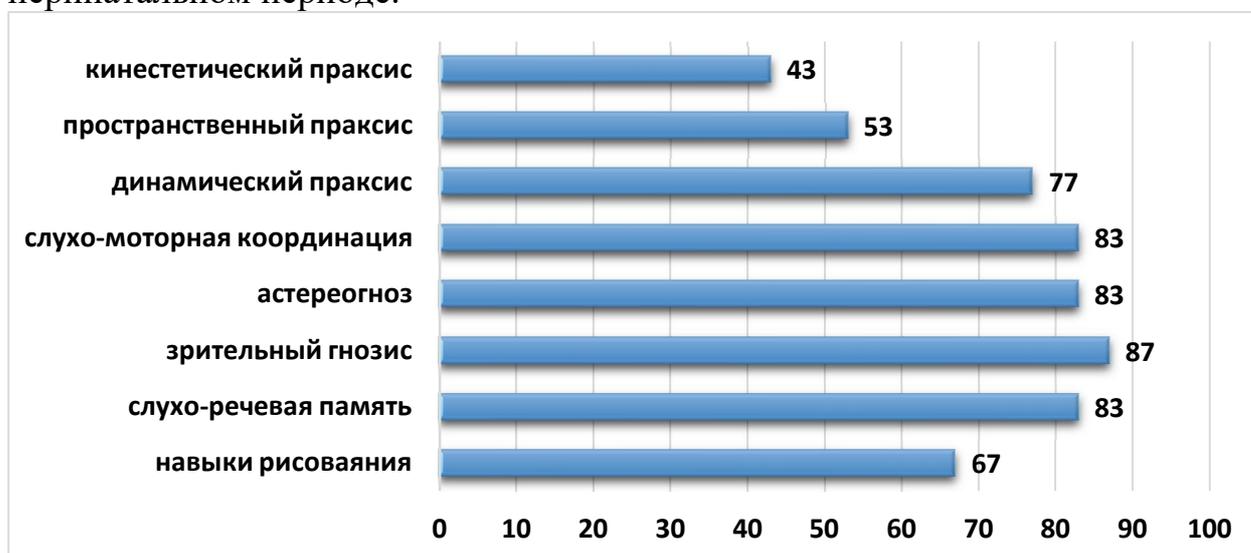


Рис. 2. Нарушения когнитивных функций у исследуемых детей с аутизмом.

Нейропсихологическое обследование дополняло неврологическое исследование, значительно повышая эффективность топической диагностики поражений мозга и межполушарного взаимодействия. С целью уточнения механизма симптом образования, а также анализа состояния и динамики развития психических функций при различных вариантах расстройства речевого развития нами было проведено нейропсихологическое исследование. Выявленные нейропсихологические нарушения высших мозговых функций у обследуемых детей представлены на рисунок 2.

Нейропсихологическое исследование включало в себя оценку кинестетического, динамического и пространственного праксиса, слухомоторной координации, стереогноза, зрительного гнозиса, речи, слухоречевой памяти, рисунка и зрительной памяти.

Нарушение речи встречались в 100% случаев обеих групп. В основной группе значительно преобладали слуховой гнозис, астереогноз, слухомоторные координации и динамический праксис (87%, 83%, 83% и 77%

соответственно). При этом в сравнительной группе этих нарушений было значительно меньше (57%, 43%, 30% и 23% соответственно).

Нарушение рисования и слухоречевая память встречалась примерно одинаково в обеих группах (67% и 83% в основной и 57% и 77% в сравнительной соответственно).

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено превалирование среди обследованных детей среднего и высокого риска развития РАС по скрининговому опроснику М-СНАТ-R (45 и 40% соответственно). Разработаны критерии ранней диагностики РАС у детей, основанные на анализе скрининговой шкалы М-СНАТ-R и критерий DSM-V.

Неврологическая симптоматика у детей с аутизмом зависит от возраста и характеризуется наличием рассеянной микросимптоматикой в виде диссоциации тонуса, изменением рефлексов (легкой асимметрии сухожильных и периостальных рефлексов), низкой речевой продукцией и наличием дефекта в социальном общении. Изменения у пациентов с ранним детским аутизмом в неврологическом статусе чаще всего характеризуются изменениями сухожильных рефлексов, мышечного тонуса и поражения ЧМН.

Неврологические синдромы (синдром пирамидной, экстрапирамидной недостаточности, синдром мышечной дистонии, энурез и прочие), могут являться следствием достаточно высокой частоты субклинических форм поражения центральной нервной системы в перинатальном периоде.

В четвертой главе диссертации **«Результаты анализа содержания нейробелков и элементного состава волос»** дается характеристика содержания микроэлементов и нейробелков у детей при РАС.

Был обследован 61 ребенок с РАС. Были изучены 24 элемента в волосах детей с РАС. Как видно из представленных данных у детей с РАС отмечается достоверное повышение натрия ($1124,99 \pm 156,3$ мкг/г при референсных значениях 250-800 мкг/г), хлора ($6138,0 \pm 554,4$ мкг/г при референсных значениях 1000-2000 мкг/г), калия ($1330,7 \pm 189,9$ мкг/г при референсных значениях 800-1000 мкг/г), брома ($177,1 \pm 55,9$ мкг/г при референсных значениях 1,-3,2 мкг/г) и снижение таких показателей как кальция ($339,8 \pm 20,3$ мкг/г при референсных значениях 1000-1500 мкг/г), цинка ($108,4 \pm 7,8$ мкг/г при референсных значениях 150-250 мкг/г) и железа ($19,1 \pm 1,2$ мкг/г при референсных значениях 20-30 мкг/г).

Изучение содержания макроэлементов показало, что у детей с РАС в 47,5% случаях отмечается повышение уровня натрия, в 83,6% хлора на фоне снижения кальция в 100% случаях, и в 80,3% случаях нормативных значений калия, рисунок 3.

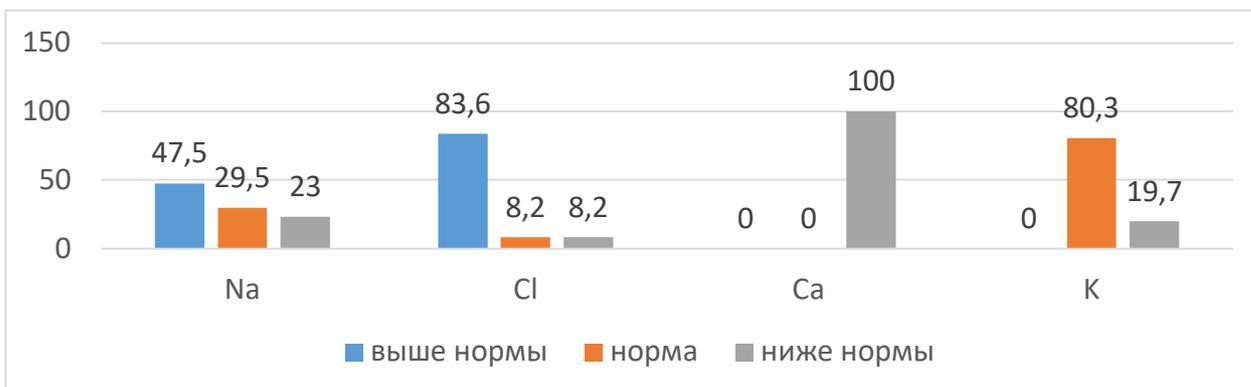


Рис. 3. Анализ содержания макроэлементов в волосах у детей с РАС.

Среди эссенциальных микроэлементов у детей с РАС в 95,1% случаев отмечается снижение содержания меди, в 82,0% – кобальта, в 80,3% случаях хрома, в 77,0% случаев – цинка, в 75,4% – йода. Данные эссенциальные элементы снижаются на фоне повышения брома в 86,9% и нормативных значений в 80,3% селена и в 63,9% марганца, рисунок 4.

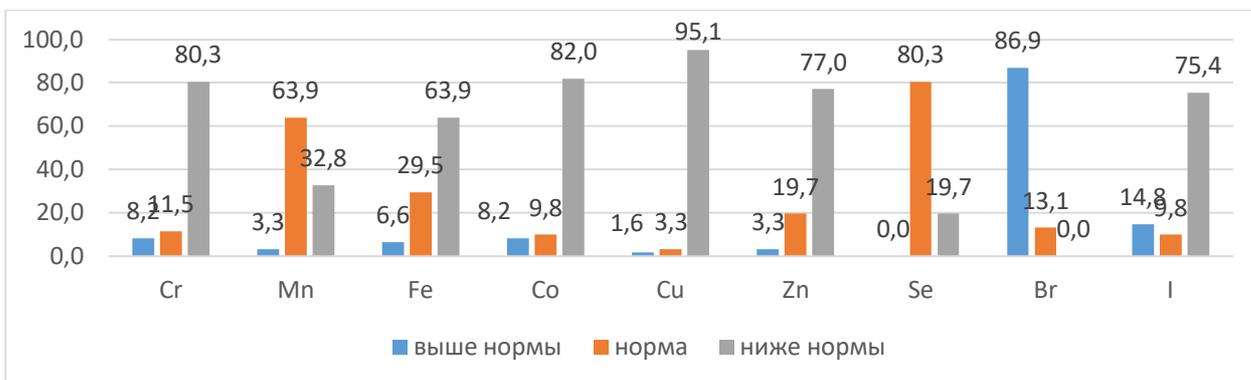


Рис. 4. Анализ содержания эссенциальных микроэлементов в волосах у детей с РАС.

Снижение цинка и меди, может играть определенную роль в системе ГАМК, которая, вероятно, изменена при аутическом синдроме.

Как видно из рисунка 5 у детей с РАС в большинстве своем случаев отмечается низкое содержание токсических микроэлементов, однако надо отметить, что у 31,1% установлены высокие показатели рублидия, у 21,3% – высокое содержание серебра.

Комплексный избыток токсичных микроэлементов, приводит к нарушению важных метаболических и дыхательных процессов за счет замещения эссенциальных микроэлементов и, как следствие, может повышать риск развития РАС.

У детей с РАС, имеющих избыток токсичных металлов, зарегистрирован более высокий балл теста АТЕС (60 баллов и более), что подтверждает предположение о значимости высокого уровня токсичных металлов для риска развития данного состояния.

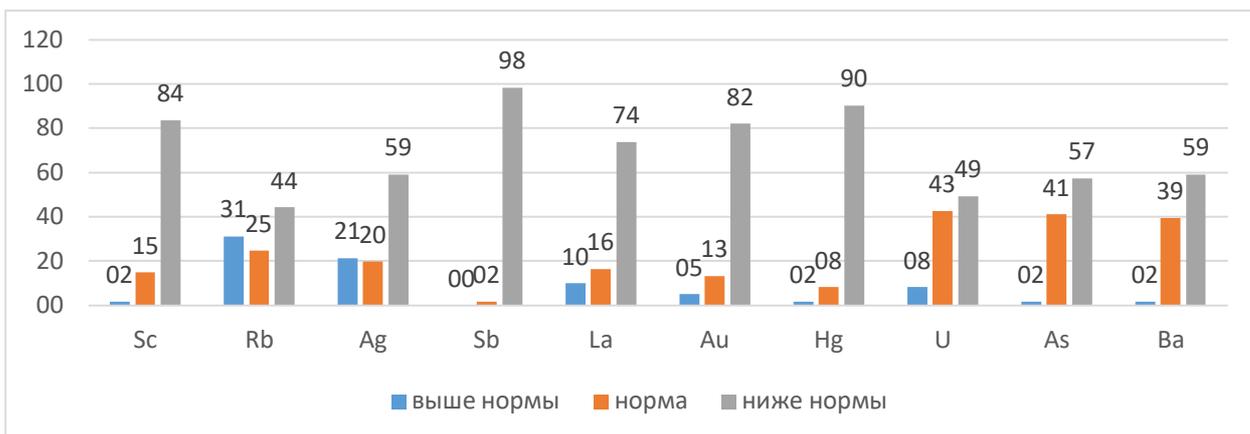


Рис. 5. Анализ содержания токсических микроэлементов в волосах у детей с РАС

Нами установлена корреляционная зависимость макро- и микроэлементного статуса и тяжесть РАС у детей, рисунок 6.

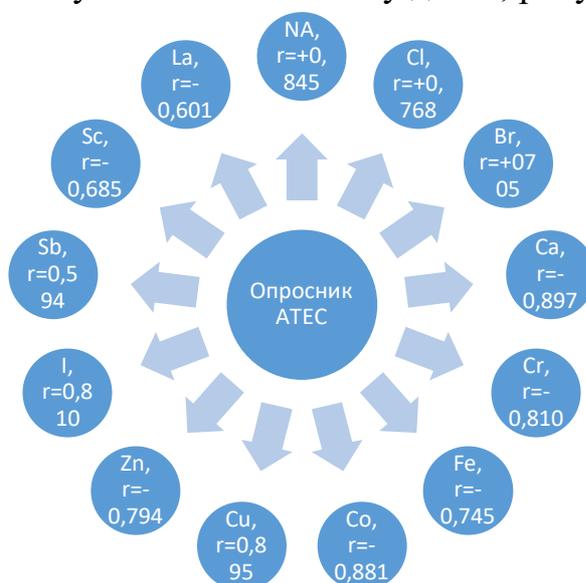


Рис. 6. Показатели корреляционной зависимости макро и микроэлементного состава волос и тяжести РАС по опроснику АТЕС.

Так наиболее высокие прямые взаимосвязи получены с натрием, хлором и бромом, т.е. чем выше содержание этих макроэлементов, тем тяжелее степень РАС. Также установлена обратная высокая и средняя корреляция с эссенциальными микроэлементами, такими как кальций, хром, железо, кобальт, медь, цинк, йод.

С учетом того, что все изученные токсические микроэлементы в нашем исследовании были ниже нормы, нами установлено их влияние на развитие РАС, что доказано высокой обратной связью при корреляционном анализе.

При оценке среднего содержания белка S100B в сыворотке крови у детей ОГ отмечено его достоверное повышение в сравнении с таковым у детей КГ ($p=0,005$).

У 14 (31%) детей с РАС показатели S100B были несколько выше или на верхней границе нормы в отличие от детей КГ.

При тяжелом течении РАС показатели S100B были высокими, а при средней степени тяжести расстройств наблюдали отличие от показателей в контрольной группе. У большинства детей с РАС имеются признаки напряженно функционирующих нейропротективных механизмов, а у детей с аномалиями развития структур головного мозга – признаки гипоксически-ишемического поражения головного мозга.

У детей с РАС отмечается 12,4 кратное повышение NSE по отношению к нормативным значениям ($5,46 \pm 0,84$ против $0,44 \pm 0,03$; $p < 0,001$).

Появление сниженных показателей антител к ОБМ в сыворотке крови свидетельствует об нарушении гематоэнцефалического барьера, наиболее значимым у пациентов с РАС. Одновременно с этим частичная или полная потеря миелина жизнеспособными отростками может привести к выраженным нарушениям проведения нервных импульсов.

У детей с РАС отмечается почти 2-х кратное снижение MBP по отношению к показателям контроля ($0,69 \pm 0,02$ против $0,35 \pm 0,03$; $p < 0,05$).

Необходимо отметить, что GFAP играет фундаментальную роль в поддержании нормального функционирования как отдельных астроцитов, так и ЦНС в целом. Изменение его содержания имеет важное клиническое значение при заболеваниях нервной системы. В зрелой ЦНС этот нейроспецифический белок обнаруживается в протоплазматических астроцитах серого вещества, волокнистых астроцитах белого вещества и играет важную роль в их дифференцировке. Отмечается повышение показателей GFAP в 12,3 раза по отношению к нормативным значениям ($0,37 \pm 0,008$ против $0,03 \pm 0,002$; $p < 0,001$).

У детей с РАС установлено почти 3-х кратное повышение серотонина в крови, которое в среднем достигает $3,45 \pm 0,07$, тогда как в группе контроля – $1,05 \pm 0,08$ ($p < 0,01$).

Таким образом, у детей с РАС отмечается дисбаланс в нейроиммунологическом статусе, так отмечается повышение уровня S100B, NSE, GFAP на фоне снижения ОБМ и ST-Serotonin.

В пятой главе диссертации «**Оценка эффективности микротокковой рефлексотерапии при аутизме**» дается анализ результатов исследования по эффективности метода МТРТ детей с аутизмом разделили на две группы. Основную группу составили 80 детей с аутизмом получавшие сеансы МТРТ в комплексном фармакологическом лечении и АВА терапии. Группу сравнения составили 40 детей с аутизмом, получавшие стандартную фармакотерапию и АВА терапию.

В результате проведенных исследований было установлено улучшение, которое носило в некоторых случаях достоверный характер, но при всех показателях развития детей с РАС отмечалась тенденция к улучшению в основной группе по отношению к группе сравнения. В группе сравнения так же при всех показателях развития детей отмечена положительная динамика в процессе лечения, однако достоверность регистрировалась только при показателях «Отсутствие в лексиконе местоимения «Я», рисунок 7.

Включение МТРТ в комплексное лечение способствует восстановлению у ребенка с РАС не только навыков развития, но и нивелированию симптомов тревоги и фобий – почти в 2 раза, по отношению к группе сравнения, где дети получали только фармакотерапию. Кроме этого нами были проведены исследования для изучения данных динамики показателей зрительной и слухоречевой памяти, внимания, мыслительных процессов, эмоциональной сферы, таблица 2.

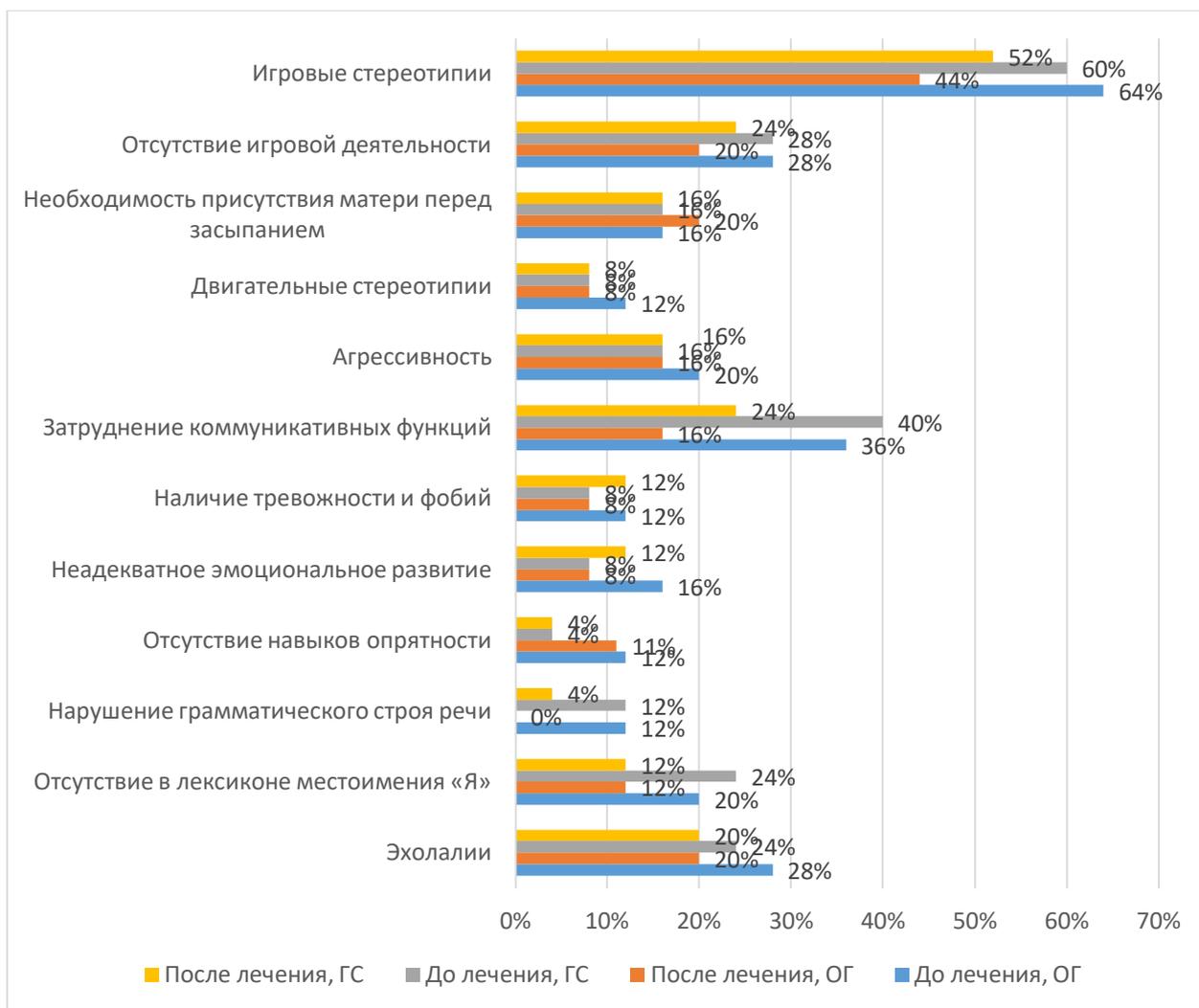


Рис. 7. Развитие обследованных детей с РАС в динамике терапии.

Как видно из представленных в таблице данных, у детей с РАС при включении МТРТ отмечается восстановление показателей зрительной и слуховой памяти в динамике лечения, однако цифры не носили достоверный характер, хотя имели более выраженную тенденцию по отношению к группе сравнения. Аналогичная картина отмечается и при анализе показателей внимания в динамике лечения, в основной группе дети допускали ошибки в 1,5 раза реже, тогда как в группе сравнения – в 1,1 раз. Согласно полученным данным достоверность данных не носила значимый характер, однако имела выраженную тенденцию в основной группе детей с РАС.

При назначении МТРТ в комплексном лечении у детей основной группы отмечается повышение продуктивного внимания в 2 раза, тогда как в группе сравнения в 1,5 раз ($p < 0,05$). В эмоциональной сфере так же произошло достоверное нивелирование показателей у детей с РАС в основной группе по отношению к данным до и после лечения, а также к показателям детей из основной группы ($p < 0,05$). К концу лечения отмечена положительная динамика: увеличился познавательный интерес к окружающему, уменьшилась утомляемость, возбудимость, проявления агрессивности.

Таблица 2

Данные обследования детей с РАС до и после лечения

Показатели	Основная группа		Группа сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Данные динамики показателей зрительной и слухоречевой памяти				
Объем зрительной памяти (первое предъявление)	1,5 фигуры	2,9 фигуры	1,24 фигуры	1,7 фигуры
Объем слухоречевой памяти (первое предъявление)	2,1 слова	3,75 слова	2,2 слова	3,0 слова
Данные динамики показателей внимания				
Кол-во ошибок за 1 мин	9,1	7,3	8,8	8,1
Данные динамики показателей продуктивности мышления				
Кол-во выполненных заданий	2,05	4,1*	2,3	3,4
Данные динамики показателей эмоциональной сферы				
Фобии	6,1	2,7*	6,9	4,9
Тревожность	7,3	3,6*	6,4	4,2
Агрессивные реакции	7,6	3,3*	7,7	6,1
Депрессивные реакции	5,4	1,9*	5,8	4,2

Примечание: * – достоверность данных до и после лечения ($P < 0,05$).

Объем оперативной памяти в зрительной модальности увеличился в 1,93 раза; в слухоречевой модальности – в 1,76 раза. Произвольное внимание стало более устойчивым, количество ошибок снизилось в 1,28 раза. После прошедшего курса лечения ребенок смог выполнить в среднем на 2,95 заданий больше, продуктивность мышления увеличилась 3,57 раза. После проведенного курса лечения фобий стало меньше, тревожность уменьшилась, агрессивные и депрессивные реакции также снизились.

В 52% случаев у детей основной группы отмечалась положительная динамика познавательной деятельности умеренной и выраженной степени; у 40% детей слабо положительная динамика и только в 8% случаев отмечалось отсутствие динамики. У 8% детей положительная динамика выраженной степени, у этих детей отмечалось значительное улучшение эмоционального состояния, появление произвольной деятельности, уменьшение двигательных стереотипий, появление коммуникативной функции речи.

У детей, принимавших лечение по стандартной методике, положительная динамика выраженной степени отмечена только у 8%,

динамика познавательной деятельности умеренной степени у 28% детей, в 36% – слабой степени, в 28% случаев отмечается отсутствие динамики, т.е. отсутствие динамики и слабая динамика в 64% случаев; только у 36% детей умеренная и выраженная динамика.

Средний балл по АТЕС – тест в основной группе уменьшился с 61,94 до 42,21 баллов (почти на 20 баллов), тогда как в группе сравнения, данный показатель снизился с 61,86 баллов, до 48,1 баллов (примерно 14 баллов). Данная тенденция также наблюдалась и в остальных субшкалах, что говорит об эффективности применения МТРТ у детей с РАС

У 52% детей с РАС в основной группе отмечается выраженная положительная динамика в познавательной сфере, тогда как в группе сравнения всего в 8 процентах удалось достичь выраженной положительной динамики, что носило достоверный характер. У 40% детей основной группы и в 64% детей группы сравнения отмечалась слабая положительная динамика. Отсутствие динамики познавательной деятельности отмечалось в 3,5 раза реже у детей в основной группе и у 28% в группе сравнения.

Таким образом, достоверно значимые улучшения социальной адаптации и повышение коммуникабельности у пациентов с ранним детским аутизмом выявлены после включения в комплекс лечение МТРТ. У детей с РАС, получавших в комплексном лечении МТРТ повысились навыки речи, продуктивность внимания, зрительная модальность, снизились тревожность, агрессия и депрессивные реакции, а также приобретение навыков коммуникативности в среднем на 45,3%.

ВЫВОДЫ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему: «**Оптимизация диагностики и коррекции расстройств аутистического спектра с учетом неврологического статуса в детском возрасте**» сформулированы следующие выводы:

1. На основании многоступенчатого скринингового подхода стратифицированы 3 группы риска развития детского аутизма, где средний риск был 30,1% детей тогда, как высокий риск составили 24,9%, что позволило в 29,6% детей диагностировать РАС.

2. В результате разработанных критерий ранней диагностики РАС, основанных на анализе скрининговой шкалы М-CHAT-R и критерий DSM-V чувствительность скринингового метода М-CHAT-R составляет 95,1%, специфичность 90,3%.

3. У детей с РАС отмечается дисбаланс содержания нейробелков в крови, который характеризуется достоверно значимым повышением уровня S100B (в 5,3 раза; $p < 0,001$), NSE (в 12,4 раза; $p < 0,001$), GFAP (в 12,3 раза; $p < 0,001$) и ST-Serotonin (в 3 раза; $p < 0,01$) на фоне снижения ОБМ (в 2 раза; $p < 0,05$). На основании кросскорреляционного анализа доказано влияние дисбаланса нейробелков на развитие тяжести РАС у детей.

4. Анализ макро- и микроэлементов состава волос детей с РАС показал достоверное снижение ($P < 0,01$) уровня макроэлементов (кальция $339,8 \pm 20,3$; $P < 0,01$), эссенциальных элементов (хром – $0,381 \pm 0,09$, $P < 0,05$; цинк – $108,4 \pm 7,8$, $P < 0,01$; медь – $7,6 \pm 0,7$, $P < 0,05$; железо – $19,1 \pm 1,1$, $P < 0,05$; кобальт – $0,039 \pm 0,007$, $P < 0,01$; йод – $0,78 \pm 0,2$, $P < 0,05$), участвующих в функционировании нервной и иммунной системах. Обнаружена тенденция повышения содержания токсичных микроэлементов (рубидия – $0,933 \pm 0,13$, лантан – $0,085 \pm 0,008$, уран – $0,321 \pm 0,03$). Установлена зависимость между уровнем содержания макроэлементов ($r = -0,525$; $P < 0,05$), эссенциальных элементов ($r = -0,615$; $P < 0,05$) и повышенными баллами в тесте АТЕС, отражающими клинический статус детей с расстройствами аутистического спектра.

5. Включение МТРТ в комплексное лечение детей с РАС привело к значимым улучшениям навыков речи в 1,8 раз ($P < 0,05$) и социального взаимодействия в 2 раза ($P < 0,05$), а также приобретение навыков коммуникативности в среднем на 45,3% ($P < 0,001$).

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/05.05.2023.TIB.30.04
ON THE AWARD OF ACADEMIC DEGREES
AT TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

KHUSENOVA NODIRA TURGUNOVNA

**OPTIMIZATION OF THE DIAGNOSIS AND CORRECTION OF
AUTISM SPECTRUM DISORDERS, TAKING INTO ACCOUNT THE
NEUROLOGICAL STATUS IN CHILDHOOD**

14.00.13 - Neurology

ABSTRACT

of dissertation of doctor of philosophy (PhD) on medical sciences

TASHKENT -2024

The topic of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) is registered in the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under the №B2021.3.PhD/Tib2118.

The dissertation was completed at the Tashkent medical academy.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at www.tma.uz and the website of «ZiyoNet» Information-Educational Portal at www.ziynet.uz

Scientific supervisor:	Ergasheva Nargiza Nasriddinovna Doctor of medical sciences, docent
Official opponents:	Raimova Maika Muhamedjanovna Doctor of medical sciences, docent
	Dyakonova Elena Nikolaevna Doctor of medical sciences, professor (Russian Federation)
Leading organization:	Buhara state medical institute

The defense of the doctoral dissertation will be held on « ____ » _____ 2024, at ____ o'clock at the meeting of the Scientific Council DSc.04/05.2023.Tib.30.04 at Tashkent medical academy (Address: Tashkent city, Almazar district, Farabi Street 2, 100109, Tel./fax: (+99878)150-78-28, e-mail: info@tma.uz).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent medical academy (registered under No. ____). Address: Tashkent city, Almazar district, Farabi Street 2, 100109, Tel./fax: (+99878)150-78-28.

The abstract of the dissertation was distributed on « ____ » _____ 2024.
(Registry record No. ____ dated « ____ » _____ 2024.)

R.J. Matmurodov
Chairman of the Scientific Council on Award of
Scientific Degrees, Doctor of medical sciences, docent

R.B. Azizova
Scientific Secretary of the Scientific Council on
Award of Scientific Degrees, Doctor of medical
sciences, docent

D.K. Khaydarova
Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific
Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of
medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the study to carry out correction of early complex multi-stage diagnostics of ASD and develop principles for their correction, taking into account neurological disorders and neuropeptides of the brain in childhood.

The object of the study The paper presents an analysis of the results of a survey of 405 children with complaints of lack of communication skills, speech, the presence of stereotypical, repetitive behavior, limited interests and hobbies, of which 120 children with ASD aged 2 to 6 years were identified, the control group consisted of 35 practically healthy children, similar age.

Subject of research: Blood serum was used to conduct immuno-biochemical studies, and hair was used to study the composition of microelements..

The scientific novelty of the research is as follows:

criteria for early diagnosis of ASD in children were developed based on the analysis of the M-CHAT-R screening scale and the DSM-V criterion;

the established imbalance of high levels of S100B, NSE and GFAP against the background of a decrease in the total myelin protein (TMP) indicates a disruption in the formation and maturation of various brain structures and leads to the development of symptoms of autism in children, which is confirmed by correlation analysis;

an increase in the level of ST-Serotonin in the blood of children with ASD has been proven, which is pathogenetically associated with disturbances in the emotional and motivational sphere in children with ASD, and it has also been revealed that the concentration in the hair of sodium, chromium, bromine, and other basic elements such as calcium, chromium, zinc, copper, iron, cobalt, as well as iodine, play an important role in the proper functioning of the nervous and immune systems;

the use of MCRT in children with ASD has been scientifically substantiated, which helps to improve social adaptation and increase communication in children with ASD.

Implementation of the research results: according to the conclusion of the Coordinating Expert Council of the Tashkent Pediatric Medical Institute dated February 7 2024 year No. 03/1688 (letter of the Tashkent Pediatric Medical Institute of the Ministry of Health dated January 19 2024 year No. 03/179 was sent to the Ministry of Health regarding the implementation of scientific innovations in other health care institutions):

first scientific novelty: adapted criteria for the early diagnosis of ASD in children have been developed, based on the analysis of the M-CHAT-R screening scale and the DSM-V criterion in the Uzbek language, and were introduced into practice in accordance with order No. 55 of November 21 2023 year of the Republican Children's Psychoneurological Hospital them. W.K. Kurbanov and order No. 121 dated November 20 2023 year of the Multidisciplinary Clinic of Samarkand State Medical University. The social effectiveness of scientific novelty is as follows: early diagnosis of ASD will allow primary care doctors to timely identify children at risk, and early detection of symptoms of this pathology significantly reduces the degree of disability and increases social adaptation in the future. The cost-

effectiveness of scientific novelty is as follows: multi-level complex diagnostics in patients with ASD, including the use of clinical-neurological, neuropsychological, special scales, in particular, the M-CHAT-R and DSM-V criteria, allows for early identification of ASD symptoms in children and choose adequate treatment tactics, which leads to cost reduction: $S/E = (S2 - S1) / (E2 - E1) = (186000 - 120000)/(76.7-17.6) = 34000 / 59, 1 \times 100 = 57529.61$ sum, where S/E is “cost/effectiveness”, S1 and S2 are the total costs of the first and second interventions, respectively, and E1 and E2 are the effectiveness of the first and second interventions, respectively, expressed by the ratio of the coefficient of desirable and undesirable clinical outcomes. Conclusion: identifying early signs of ASD in children and identifying a risk group for the development of this disease reduces economic costs by 2.8 times by reducing the diagnostic period and allows achieving economic efficiency of 57529.61 sums per patient.

second scientific novelty: the established imbalance of high levels of S100B, NSE and GFAP against the background of a decrease in TMP indicates a disruption in the formation and maturation of various brain structures, which leads to the development of symptoms of autism in children and is confirmed by correlation analysis; they were put into practice in accordance with order No. 55 dated November 21 2023 year, Republican Children's Psychoneurological Hospital named after. W.K. Kurbanov and order No. 121 dated November 20 2023 year of the Multidisciplinary Clinic of Samarkand State Medical University. The social effectiveness of scientific innovation is as follows: the occurrence of an imbalance of increased levels of S100B, NSE and GFAP against the background of a decrease in the mass of total myelin protein indicates the formation and functioning of various brain structures and makes it possible to choose adequate treatment tactics, which leads to reduced costs: $S/E = (S2 - S1) / (E2 - E1) = (186000 - 120000)/(76.7-17.6) = 34000/59.1 \times 100 = 57529.61$ sums, where S/E – “costs/efficiency”, S1 and S2 are the total costs of the first and second interventions, respectively, and E1 and E2 are the effectiveness of the first and second interventions, respectively, expressed as the ratio of desired and undesirable clinical outcomes. Conclusion: identifying early signs of ASD in children and identifying a risk group for the development of this disease reduces economic costs by 2.8 times by reducing the diagnostic period and allows achieving economic efficiency of 57529.61 sums per patient.

third scientific novelty: an increase in the level of ST-Serotonin in the blood of children with ASD has been proven, which is pathogenetically associated with disturbances in the emotional and motivational sphere in children with ASD, and it has also been revealed that the concentration of sodium, chromium, bromine, and other basic elements in hair type calcium, chromium, zinc, copper, iron, cobalt, as well as iodine, play an important role in the proper functioning of the nervous and immune systems, the results were put into practice in accordance with order No. 55 of November 21 2023 year of the Republican Children's Psychoneurological Hospital named after. W.K. Kurbanov and order No. 121 dated November 20 2023 year of the Multidisciplinary Clinic of Samarkand State Medical University. The social effectiveness of scientific novelty is as follows: the information obtained improves the diagnosis of microelement deficiency in ASD, helps improve treatment

principles and improve the quality of life of children. The economic efficiency of scientific novelty consists of: annual savings: $I_{\text{year}} = I_u - S_{\text{Hum}} = 33003632 - 7800000 = 25203632$ sum, where I_{year} is the average annual cost of the disease; $I_u - S_{\text{Hum}}$ – costs of diagnosis and treatment of one disease for 1 year in the basic and recommended variants. Conclusion: early detection of microelements and vitamin deficiencies reduces the costs of treating children with ASD and saves budget funds by 25203632 sum.

fourth scientific novelty: the use of MTRT in children with ASD is scientifically substantiated, which helps to improve social adaptation and increase communication of children with ASD, which was introduced into practice in accordance with Order No. 56 of November 21 2023 year of the Republican Children's Psychoneurological Hospital named after. W.K. Kurbanov and order No. 121 dated November 20 2023 year of the Multidisciplinary Clinic of Samarkand State Medical University. The social effectiveness of scientific novelty is as follows: complex treatment correction using microcurrent reflexology in children with autism spectrum disorders helps restore the child's developmental skills, improve social adaptation, which can prevent severe consequences and early disability. The economic efficiency of the scientific novelty is as follows: the proposed method for correcting ASD in children with the prescription of MTRT as part of complex treatment is more expensive, but according to its clinical characteristics it justifies the additional costs. In children with ASD who received complex treatment with MTRT, speech skills, attention productivity, visual modality increased, anxiety, aggression and depressive reactions decreased, as well as the acquisition of communication skills by an average of 42.8%. Analysis of the cost-effectiveness of treatment for children with ASD showed that the costs of this treatment to obtain the expected clinical result: $S/E = (S_2 - S_1) / (E_2 - E_1) = (186000 - 120000) / (76.7 - 17.6) = 34000 / 59.1 \times 100 = 57529.61$ sums, where S/E is "cost/effectiveness", S_1 and S_2 are the total costs of the first and second interventions, respectively, and E_1 and E_2 are the effectiveness of the first and second interventions, respectively, expressed in the form of the ratio of desired and undesirable clinical outcomes. Conclusion: analysis of the cost-effectiveness of treatment of children with ASD showed that the cost of this treatment with the desired clinical outcome will be 57529,61 sums per patient.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of introduction, four chapters, conclusion, list of references. The volume of the dissertation is 101 pages.

**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
LIST OF PUBLICATION**

I часть (I бўлим, I part)

1. Madzhidova Y., Abdullaeva V., Ergasheva N., Gavrilova T., Gavhar Kendzhaeva G/, Inoyatova S., Mukhammadzhonova D., Rustamova Z. Characteristic and Identification of Autism Spectra Disorders in the Conditions of Primary Health Care in Children of Early Age International // Journal of Psychosocial Rehabilitation, 2020. - Vol. 24, Special Issue 1. – P 845-851 DOI: 10.37200/IJPR/V24SP1/PR201227. Scopus.
2. Гаврилова Т.А., Маджидова Ё.Н., Мухаммадсолих Ш.Б., Хусенова Н.Т. Скрининговая диагностика М-СНАТ-Р для выявления расстройств аутистического спектра // Евразийский вестник педиатрии. 2019, № 1. – С. 35-39. (14.00.00).
3. Маджидова Я.Н., Азимова Н.М., Эргашева Н.Н., Хусенова Н.Т. Пути немедикаментозной коррекции у детей с аутизмом // Научно-практический журнал Неврология. – 2023. - №4 (96). – С. 14-17. (14.00.00; № 4)
4. Хусенова Н.Т., Гаврилова Т.А., Маджидова Ё.Н. Клиническая эффективность микротоковой рефлексотерапии в коррекции поведенческих расстройств у детей с аутизмом // Вестник национального детского медицинского центра. 2022, № 2. – С. 44-50. (14.00.00).
5. Хусенова Н.Т., Маджидова Е.Н., Садыкова Г.К., Гаврилова Т.А., Эргашева Н.Н., Нурмухамедова М.А. Оценка эффективности микротоковой рефлексотерапии при аутизме // Central asian journal of medical and natural sciences. 2023, Volume: 04 Issue: 01- <http://cajmns.centralasianstudies.org>. (импакт фактор-5,7).
6. Гаврилов А.П., Гаврилова Т.А., Маджидова Ё.Н., 5. Хусенова Н.Т., Турсунходжаева С.Ш., Эргашева Н.Н. Характерные особенности неврологического статуса при аутизме у детей // Неврология. – 2018. - №4 (76). – С. 9-11. (14.00.00; № 4).
7. Khusenova N.T., Gavrilova T.A., Madjidova Y.N., Khusainova N.T., Azimova N.M, Ergasheva N.N. Evaluation of the effectiveness of microcurrent reflexotherapy in autism // Journal of Pharmaceutical Negative Results. 2022, Volume 13. Special Issue 9. – P. 2011-2014. Scopus.

II часть (II бўлим, II part)

8. Маджидова Я.Н., Хусенова Н.Т., Мухаммадсолих Ш.Б. Разработка скрининговых методов диагностики аутизма // Новые возможности раннего выявления расстройства аутистического спектра / Материалы первой учредительной конференции Международной Нейробиопсихиатрической Ассоциации, 2019. – С. 110-114.

9. Khusenova N.T., Ziyakhadjaeva L.U., Madjidova Y.N., Azimova N.M., Nosirova D.Sh., Maksudova Kh.N. Significance of results and methods of stereognosis study in the morph functional organization of the tertiary cortex zones in children // *Annals of R.S.C.B.* 2021, Vol. 25. – Issue 1. – Pages. 6262–6267. Scopus.
10. Хусейнова Н.Т., Жаббарова С.Б. Использование модифицированного скринингового теста (mhat-r) при аутизме у детей // *FORCIPE Материалы всероссийского научного форума студентов с международным участием «Студенческая наука – 2019»*, Санкт-Петербург, 2019.
11. Хусенова Н.Т., Маджидова Е.Н., Садыкова Г.К., Гаврилова Т.А., Эргашева Н.Н., Нурмухамедова М.А. Клинико-неврологическая характеристика аутизма у детей // «Современный подход диагностики и лечению нервных заболеваний» Маджидовские чтения. *Неврология*, 2022, № 4(92). – С. 55-56.
12. Хусенова Н.Т., Маджидова Ё.Н., Азимова Н.М., Эргашева Н.Н., Бафоев Х.Э. Особенности лечения аутизма с методом АВА терапии // *Материалы международной научно-практической конференции*, 2022, I–Книга. – С. 19.
13. Хусенова Н.Т., Маджидова Ё.Н., Азимова Н.М., Эргашева Н.Н. Аутизмли болаларнинг хулқ-атворини ава терапия усули билан даволаш // *Неврология*, 2022, № 4(92). – С. 112.
14. Хусенова Н.Т., Маджидова Ё.Н., Эргашева Н.Н., Азимова Н.М., Бофоев Х.Э. Метод АВА терапии в реабилитации детей с расстройством аутистического спектра // 5th – International Conference on Research in Humanities, Applied Sciences and Education Hosted from Berlin, Germany <https://conferencea.org> August 30th – 2022.
15. Хусенова Н.Т., Маджидова Е.Н., Мамарасулов С., Эргашева Н.Н., Азимова Н.М., Варфоломеева Т.А. Аутизмли болаларнинг хулқ-атворини амалий таҳлил қилиш (АВА) тамойиллари // *Неврология*, 2022, № 2(90). – С. 55-56.
16. Khusenova N.T. Neurological characteristics of children with autism // *Eurasian Medical Research Periodical*. 2023, Volume 19. – P. 174-176.
17. Маджидова Я.Н., Чутко Л.С., Хусенова Н.Т., Эргашева Н.Н., Нурмухамедова Н.А. Особенности-клинико-неврологических проявлений аутизма у детей // *Research journal of trauma and disability studies*. 2023, Volume:48 -51. 2 Issue: <http://journals.academiczone.net/index.php/rjtds> С.
18. Хусенова Н.Д., Эргашева Н.Н. Способ коррекции расстройств аутистического спектра у детей: методические рекомендации. – Ташкент, 2023.
19. Хусенова Н.Д., Эргашева Н.Н. Способ скрининговой оценки расстройств аутистического спектра у детей: методические рекомендации. – Ташкент, 2023.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.



M U H A R R I R I Y A T V A N A S H R I Y O T B O ' L I M I

Разрешено к печати: 11 февраля 2024 года
Объем – 2,3 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 2955-2023. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru