

**ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ДОНИЁРОВА ФАРАНГИСБОНУ АЛИШЕР ҚИЗИ

**БОЛАЛАРДА АУТИЗМНИНГ КЛИНИК-НЕВРОЛОГИК
ПАРАЛЛЕЛЛАРИ ВА ПРОГНОСТИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.13–Неврология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИНИНГ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ–2021

УДК:616-831-616.127-005.8

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Дониёрова Фарангисбону Алишер кизи

Болаларда аутизмнинг клиник-неврологик параллеллари ва прогностик хусусиятлари

Дониёрова Фарангисбону Алишер кизи

Клинико-неврологические параллели и прогностические особенности аутизма у детей

Doniyorova Farangisbonu Alisher kizi

Clinical and neurological parallels and prognostic features of autism in children

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works

**ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ДОНИЁРОВА ФАРАНГИСБОНУ АЛИШЕР ҚИЗИ

**БОЛАЛАРДА АУТИЗМНИНГ КЛИНИК-НЕВРОЛОГИК
ПАРАЛЛЕЛЛАРИ ВА ПРОГНОСТИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.13–Неврология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИНИНГ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ–2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.2.PhD/Tib642 рақам билан рўйхатга олинган

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Маджидова Якутхон Набиевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Шамансуров Шаанвар Шамуратович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Чутко Леонид Семенович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Бухоро давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «_____» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100007, Тошкент шаҳри Мирзо Улуғбек тумани Паркент кўчаси 51-уй. Тел./Факс: (+99871) 268-17-44; e-mail: info@tipme.uz).

Диссертация билан Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100007, Тошкент шаҳри Мирзо Улуғбек тумани Паркент кўчаси 51-уй. Тел./Факс: (+99871) 268-17-44.

Диссертация автореферати 2021 йил «_____» _____ куни тарқатилди.

(2021 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Х.А.Акилов

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

Н.Н.Убайдуллаева

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

Б.Г.Гафуров

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Болаларда неврологик касалликлар орасида аутистик спектр бузилиши эътибор талаб этувчи патологиялардан бири бўлиб ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотиغا кўра, “дунё бўйлаб 160 боладан биттасида АСБ борлиги тахмин қилинмоқда. Ихтисослаштирилган ёрдамсиз, аутистик спектрнинг бузилиши (АСБ) бўлган болаларнинг 95-97% гача оғир рухий ногирон бўлиб қолади”¹. Ушбу болаларнинг аксарияти доимий равишда коррекция қилинувчи, ижтимоий ҳамда таълимий ёрдамга муҳтож. Шу сабабли болаларда аутизмнинг клиник-неврологик параллеллари ва прогностик хусусиятларини ташхислаш орқали самарали даволаш тартибини такомиллаштириш болалар неврологиясининг муҳим муаммоларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда болалар аутизмнинг клиник-неврологик параллеллари ва прогностик хусусиятларини оптималлаштириш ва самарали даволаш тартибини такомиллаштириш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилган. Бу борада аутистик спектрнинг бузилиши ривожланишининг аҳамиятли хавф омилларини, клиник-неврологик, клиник-нейрофизиологик кўрсаткичлари, аутизмнинг ривожланишида кариотип аҳамиятини аниқлаш, фолат циклининг бузилиши билан ассоциацияланган икки полиморф вариантларнинг молекуляр-генетик В₁₂ га боғлиқ метионинсинтаза (MTR Asp919Gly, A2756G, rs1805087) ва редуктазанинг метионинсинтаза (MTRR Pе22Met, A66G, rs1801394) таҳлилинини ўтказиш эҳтиёжи ортиб бормоқда. Аутизм билан хасталанган болаларда рухий-нутқ бузилишларини ташхислашда VB-MAPP баҳолаш дастурининг аҳамиятини баҳолаш, ижтимоий мослашув ва вербал хулқ кўникмаларини ҳамда болаларда аутизмни коррекция қилишда applied behavior analysis терапияни такомиллаштириш орқали даволашнинг самарали тартибини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш хизматини такомиллаштириш, жумладан, ҳомиладорлик даврида она организмида юзага келадиган турли ўткир ва сурункали касалликлар, уларнинг асоратлари натижасида ривожланадиган ирсий касалликларни эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олиш сифатини оширишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада «.... ирсий, генетик, бирламчи иммунитет танқислиги, туғма ва орттирилган касалликларга чалинган болаларга ташхис қўйиш, уларни даволаш ва реабилитация қилиш тизимини, шу жумладан туғма, сурункали касалликларга чалинган ва ногиронлиги бўлган болаларни реабилитация қилиш марказларини ташкил этиш орқали такомиллаштириш.....»² каби вазифалар белгиланган. Шундан келиб чиққан ҳолда болаларда аутизмнинг

¹ WHO. World health statistics, 2013; WHO.Hearts: technical package for cardiovascular disease management in primary health care, 2018

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590 сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони.

клиник-неврологик параллеллари ва прогностик хусусиятларини қўллаш, оптимал даволаш тактикасини танлаш орқали ирсий касалликларни, камайтириш самарадорлигини амалга ошириш долзарб илмий йўналишлардан бири бўлиб ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947–сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590–сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора–тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 4 апрелдаги ПҚ–2866–сон «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасида онкология хизматини янада ривожлантириш ва аҳолига онкологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора–тадбирлари тўғрисида», 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071–сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора–тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий–ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Аутистик боланинг дезадаптациясига масъул бўлган руҳий функцияси бирламчи бузилиши сабабларини аниқлашга доир кўп йиллик изланишлар муваффақият қозонмади ва ҳозирги вақтда болалар аутизми руҳий ривожланишда кенг тарқалган ва қамровли бузилиши деб баҳоланган (Naghiri R., Mashayekhi F., Bidabadi E., Salehi Z., 2016). Ҳозирги пайтда мутахассисларнинг диққат марказида аутистик боланинг нафақат руҳий қобилиятидаги баъзи дефицитарликнинг намоён бўлиши, балки ташқи дунё авваламбор, унинг яқин инсонлари билан ўзаро таъсир қилиш шакллари ривожланишидаги бузилишларнинг умумий қонуниятлари жой тутди (Chelly J. et al., 2006; Abrahams V.S., et al., 2010; Rudra A. et al., 2016).

Болалар аутизми табиатини тушунишда бола ривожининг аффектив ва когнитив бузилишини ягона мантиғини англагандагина эришиш мумкинлиги бир қатор тадқиқотчилар томонидан кўрсатилди (Ростомашвили И.Е., Уфаева Н.Ю., 2016; Baird G., et al., 2006; Kogan M.D., et al., 2007; Magiati I. et al., 2017). Психик дизонтогенез ушбу турининг шакланганлигини англаш, боланинг дунё билан муносабатларини ташкил қилишдаги бузилишларнинг чуқурлиги муаммони унинг жуда кичик ёшидан бошлаб ўрганишга йўналтирилган тадқиқотларни тақозо қилади. Бироқ, аутизм билан касалланган болалар руҳий ривожланишининг илк даври билан боғлиқ бир қатор жиҳатлари ҳозирга қадар етарлича ўрганилмаган (Freitag C.M., et al., 2010; Лещенко С.В., 2018).

Юқори частотадаги генетик ва геном бузилишлар аутистик спектр

бузилишлари ва ақлий заифлик бўлган болаларда учрайди. Бу гуруҳда микроскоп остида аниқланувчи хромосома аномалиялари ва шунингдек, ДНК нусхалари сонининг субмикроскопик ўзгаришлари ва моноген мутациялар аниқланган ((Freitag С.М., et al.,2010; Лещенко С.В., 2018). Касалликнинг юзага келишига таъсир кўрсатувчи генлар идентификацияси унинг асосида ётган ривожланишнинг бузилиши механизми аниқлаш имконини берди (Rauch А., et al., 2006; Kaufman L., et al., 2010; Shmaya Y. et al., 2017).

Аутизмнинг генетикаси ва геномикаси муаммоси бўйича шахсий ва адабиётларда келтирилган маълумотларни таҳлил қилиш ушбу касалликнинг клиник ва генетик гетерогенлиги, шунингдек янги биоинформатив технологиялар ёрдамида индивидуаллараро ва хужайралараро геном вариацияларининг функционал оқибатларини ҳисобга олувчи юқори аниқликдаги кўшимча тадқиқотларнинг заруратини тўла асослайди (Stromme P., et al., 2002; Singh S. et al., 2017; Samereh А., Mashayekhi F., Bidabadi E., 2017). Аутистик бузилишлари ва ақлий заифлик бўлган болаларда геном ва хромосома бузилишларини текшириш дифференциал генетик ташхислаш ва руҳиятнинг тегишли бузилишларининг сабабларини аниқлашда катта аҳамиятга эга. Бу технологиялар касалланганларнинг 50% дан кам бўлмаган қисмини ташкил қилувчи аутизмнинг генетик шартига эга шаклларини лабораторияда эрта ташхислаш имконини таъминлайди (Строзенко Л. А. и др., 2016; Мальцев Д. В., 2018; Chelly J., Khelfaoui M., Francis F. et al., 2016).

Ўзбекистонда болаларда учрайдиган руҳий асаб ўзгаришларни эрта ташхислаш, даволаш тизимини амалга ошириш борасида олимлар томонидан бир қатор тадқиқотлар бажарилган. Аутизм билан оғриган беморлардаги ген ва оксилларни соғлом кишиларникидан фарқлаш, аутизмнинг генетик жиҳатдан шаклларини эрта аниқлаш борасида бир қатор тадқиқотлар амалга оширилган (Маджидова Я.Н., 2018, Эргашева Н.Н., 2018). Бироқ, болаларда аутизмнинг клиник-неврологик параллеллари ва прогностик хусусиятлари махсус тадқиқот мавзуси бўлган эмас.

Шундай қилиб, бундай тадқиқотлар аутизм каби оғир ижтимоий аҳамиятга эга касалликнинг идиопатик шакллари патогенетик механизминини аниқлаш, шунингдек аутизмда психиканинг бузилишинини эрта тиббий ва психологик коррекциясининг илмий асосланган усулларини ишлаб чиқишда долзарб ҳисобланади. Болалар аутизми синдроми тамомила шаклланишиб бўлгунига қадар психоневрологик ривожланишнинг бузилиши тенденциясинини эрта аниқлаш ва болани коррекцияловчи қўллаб-қувватлаш воситаларини ишлаб чиқиш унинг ижтимоий мослашуви прогнозини яхшилашга қаратилган.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Тошкент педиатрия тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг ПЗ-20170929704 рақамли «Аутизмни клиникагача ва клиник намоён бўлишининг эрта босқичларида эрта ташхислашнинг скрининг усулларини ишлаб чиқиш» (2017–2020) мавзусидаги илмий лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади аутистик спектрнинг бузилиши бўлган болаларда прогностик мезонларни ишлаб чиқиш ва улар ривожланишининг

хавф омилларини клиник-нейрофизиологик, цитогенетик ва молекуляр-генетик тадқиқотлар асосида баҳолашни оптималлаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

аутистик спектрнинг бузилиши ривожланишининг аҳамиятли хавф омилларини аниқлаш, улар асосида прогностик мезонларни ишлаб чиқиш;

болаларда аутизмнинг клиник-неврологик характеристикасини баҳолаш;

болаларда аутизмнинг клиник-нейрофизиологик кўрсаткичларини баҳолаш;

болаларда аутизмнинг ривожланишида кариотип аҳамиятини таҳлил қилиш билан цитогенетик текширув олиб бориш;

фолат циклининг бузилиши билан ассоциацияланган икки полиморф вариантларнинг молекуляр-генетик B12 га боғлиқ метионинсинтаза (MTR Asp919Gly, A2756G, rs1805087) ва редуктазанинг метионинсинтаза (MTRR Pе22Met, A66G, rs1801394) таҳлилини амалга ошириш;

аутизм билан хасталанган болаларда руҳий-нутқ бузилишларини ташхислашда VB-MAPP баҳолаш дастурининг аҳамияти, ижтимоий мослашув ва вербал хулқ кўникмаларини баҳолаш;

болаларда аутизмни коррекция қилишда applied behavior analysis терапиянинг самарадорлигини қиёсий баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг шифохонасида 2017-2020 йиллар давомида аутистик спектр бузилиши билан даволанган 2 ёшдан 15 ёшгача бўлган 100 нафар болалар олинган.

Тадқиқотнинг предмети веноз қон зардоби ва нейрофизиологик текширувлар ташкил қилади.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот ишида клиник, неврологик текширув, нейрофизиологик текширув (рутин ЭЭГ), цитогенетик, молекуляр – генетик ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилigi куйидагилардан иборат:

илк бор аутизм касаллигида MTRR гени rs1801394 полиморфизмининг G аллели ва A/G гетеро, G/G гомозиготли генотипининг ассоциацияси аутизм ривожланиш хавфи билан узвий боғлиқлиги исботланган;

илк бор MTRR гени rs1801394 полиморфизмининг A аллели ва A/A генотипининг мавжуд бўлиши аутизм ривожланиши хавфини камайтириши аниқланган;

илк бор аутизм билан хасталанган болалардаги неврологик синдромлар ва аутизм клиник манифестациясининг ўзаро боғлиқлиги исботланган;

аутизм билан касалланган болаларда руҳий-нутқ бузилишлари, ижтимоий мослашув кўникмалари ва вербал хулқни ташхислашда VB-MAPP баҳолаш дастурининг самарадорлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари куйидагилардан иборат:

иккала жинсдаги болалар орасида аутистик спектр бузилишининг учраши ҳақидаги маълумотлар асосида ушбу касаллик шаклланишининг ажратилган биологик ва ижтимоий хавф омиллари текширув ва динамик кузатув олиб борилиши лозим бўлган болалар гуруҳи шакллантирилган;

аутистик спектр бузилиши бўлган болаларда олиб борилган комплекс текширув натижаларига таянган ҳолда ёшнинг турли даврларида ушбу касалликнинг клиник кўринишлари ҳақидаги мавжуд тасаввурларга аниқлик киритилган;

аутизм бўлган болаларда рухий-нутқ бузилишлари, нутқ кўникмалари ва ижтимоий мослашувнинг ифодаланганлигини баҳолаш ва коррекция қилиш учун VB-MAPP баҳолаш дастуридан фойдаланиш такомиллаштирилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот ишида замонавий усул ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, клиник, неврологик, нейрофизиологик, цитогенетик ва молекуляр-генетик ва статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, болаларда аутизмнинг клиник-неврологик параллеллари ва прогностик хусусиятларини оптималлаштириш ва самарали даволаш тартиби халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқотнинг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг назарий аҳамияти биринчи марта цитогенетик тадқиқотлар ва B₁₂ га боғлиқ метионин синтаза (MTR Asp919Gly, A2756G, rs1805087) ва метионинсинтаза редуктаза (MTRR Ile22Met, A66G, rs1801394) асосида, A66G, rs1801394) АСБнинг шаклланиши ва зўрайишининг янги гипотетик схемаси очиб берилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти болаларда аутистик спектр бузилиши мойиллигини эрта ташхислаш ва кейинчалик applied behavior analysis терапияси ёрдамида беморларни саломатлик ҳолатини яхшилаш, ота-она ва бола ўртасида муносабатларни тиклаш ва ташхисот усулини оптималлаштириш, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Болаларда аутизмнинг клиник-неврологик параллеллари ва прогностик хусусиятларини оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

Болаларда аутизмнинг клиник-неврологик параллеллари ва прогностик хусусиятларини оптималлаштириш бўйича илмий тадқиқотнинг натижалари асосида ишлаб чиқилган «Болаларда аутизмни даволашда applied behavior analysis (ABA) даволаш тартибини самарадорлиги» номли услубий тавсифномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 22 октябрдаги 8н-д/257-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома даволаш муддатини қисқартириш, келиб чиқувчи салбий асоратлар сонини камайтириш ва даволаш самарадорлигини яхшилаш имконини берган;

болаларда аутизмнинг клиник-неврологик параллеллари ва прогностик хусусиятларини оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент педиатрия тиббиёт институти клиникасининг клиник амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 29 июндаги 08–09/6212-сон маълумотномаси). Тадқиқот натижалари даволаш муддатини қисқартириш,

ремиссия даврини узайтириш ва аутизми бор болаларни атроф-муҳитга мослашиши имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та, жумладан, 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, беш боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 102 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида тадқиқотнинг долзарблиги ва аҳамияти, ушбу ишга бўлган зарурат асосланган, тадқиқот мақсади, вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотнинг республика фан ва технологиялар устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Болаларда аутизмни ташхислашнинг долзарб муаммолари (адабиётлар обзори)**» деб номланган биринчи бобида эпидемиологик тадқиқот масалалари акс этган замонавий адабиётлар кўриб чиқилган ва таҳлил қилинган, болаларда АСБ нинг патологик механизми очиб берилган. Ушбу патологияда аутизмнинг молекуляр-генетик жиҳатларига ва амалий таҳлилни олиб бориш тамойилларига (АВА) алоҳида эътибор қаратилган.

Диссертациянинг «**Болаларда аутизмни ташхислашда тадқиқот материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида текширилаётган материал ва текширув усуллари тақдим этилган. Текширилаётган гуруҳларда аутистик бузилишларни ташхислаш учун АСБ ташхиси DSM-IV мезонларидан фойдаланилди. Назорат гуруҳини, жинси ва ёши бўйича асосий гуруҳ билан таққосланувчи, таълим муассасаларига қатнайдиган ва аутистик бузилишлари бўлмаган, 35 нафар болалар ташкил қилди. Асосий гуруҳни АСБ бўлган 100 нафар бола ташкил қилди.

Қуйидагилар юқорида қайд этилган гуруҳлардан истисно мезонлари бўлиб ҳисобланди: ҳозирда марказий асаб тизимининг (МАТ) органик шикастланиши; моддалар алмашинувининг наслий бузилишлари (фенилкетонурия, тирозинемия, гиперглициурия ва б.); хромосома касалликлари; аутистик спектрнинг бошқа бузилишлари.

Неврологик текширув юқори мия функциялари, бош мия нервлари, ҳаракат функциялари (ихтиёрий ҳаракатлар, координация, беихтиёр ҳаракатлар), сезgirлик, менингиал синдром, вегетатив-трофик функциялар ҳолатини баҳолаш билан кетма-кет олиб борилди.

Аутизмнинг ифодаланганлигини баҳолаш учун болалар аутиزمини баҳолаш шкаласи қўлланилди (Childhood Autism Rating Scale – CARS (Schopler E. et al.,1988)).

Молекуляр-генетик текширувлар ЎзР ССВ Гематология ва қон қуйиш ИТИнинг “Молекуляр тиббиёт ва хужайра технологияси” бўлимида бажарилди, (раҳбар – т.ф.д., проф. Х.Я.Каримов).

Ушбу ишнинг молекуляр-генетик қисми ЎзР ССВ Г ва ҚҚ ИТИ тиббий генетика лабораториясининг базасида бажарилди. Стандарт цитогенетик усул бир нечта стандарт муолажаларни ўз ичига олади: митоз циклининг тегишли босқичида хужайраларнинг ажралиши ёки тўпланиши (культивацияси) (метафаза, профаза), хужайраларга гипотоник ишлов бериш ва фиксация қилиш, предмет ойнасида уларнинг тарқалиши, хромосома препаратларини бўяш ва кейинчалик хромосомаларни ёруғлик ёки флюоресцент микроскоп остида таҳлил қилиш. Периферик қонда ДНКни ажратиш усули. ДНКни ажратиш учун ишлаб чиқарувчи фирманинг йўриқномасига мувофиқ “НекстБио” (Россия) МЧЖ “Ампли-Прайм РИБО-преп” тўплами ёрдамида ДНК ажратилди.

Ажратилган ДНКнинг концентрацияси ва тозалиги А260/280 нм тўлқин узунлигида NanoDrop 2000 (АҚШ) спектрофотометрида ўлчанди. А260/280 нисбати билан аниқланувчи ажратилган ДНК намуналарининг тозалиги 1,7/1,8 ни ташкил қилди. ДНК Амплификацияси НПФ “Литех” (Россия) МЧЖ тест-системасидан фойдаланиб, ишлаб чиқарувчининг йўриқномасига мувофиқ “Applied Biosystems” (АҚШ) ва “Corbett Research” (QUAGEN, Германия) фирмасининг дастурлаштирилган термоциклерларида олиб борилди.

Олинган натижаларга, статистик ишлов беришнинг ўрнатилган функцияларидан фойдаланишни киритиш билан, Microsoft Office Excel 2010 дастурий пакети ёрдамида Pentium V персонал компьютерида статистик ишлов берилди.

Диссертациянинг **“Болаларда аутизмнинг клиник-неврологик ва нейровизуализация хусусиятлари”** номли учинчи бобида АСБ бўлган болаларда неврологик статуснинг динамикаси қиёсий баҳоланди.

Ушбу ҳолатда перинатал хавф омиллари (боланинг туғилгандаги ва чақалоқлик давридаги ҳолати) ҳақида олинган маълумотларга мувофиқ, 49% да неврологик бузилишлар 1 ойликкача бўлган даврда, 26% да неврологик бузилишлар неонатал даврда кузатилган. Деярли 15% болалар туғилганда 2500 грамм ёки 4000 килограммдан кам вазнга эга бўлганлар. Асфиксия ва она қорнида ривожланишдан орқада қолиш 8% нафар беморларда учраган. Постнатал хавф омиллари ҳақида олинган маълумотларга мувофиқ, болаларнинг 77% да оиласида салбий руҳий муҳит, 46% да тез-тез касалланиш ва 23% да яшаш шароитлари яхши бўлмаганлиги кузатилган.

Болалар аутиزمи бўлган болаларнинг кўпинча оилавий анамнезида ишонарли тарзда руҳий касалликларга мойил бўлиши ($p < 0,05$), анте- ва

перинатал даврида оғишларнинг бўлиши ($p < 0,05$) ва перинатал хавф омилларининг бирга келишига эга бўлганлар ($p < 0,05$), бу аутистик бузилишларнинг шаклланишида катта роль ўйнаши мумкин.

Соматик патология структураси кўп ҳолатларда ошқозон-ичак тракти касалликларининг (билиар тракт дискинезияси, гастродуоденал соҳанинг сурункали касалликлари) мавжудлиги билан характерланди, улар асосий гуруҳдаги болаларнинг 72,1% ни ташкил қилди, бу назорат гуруҳининг кўрсаткичларидан ишонарли тарзда фарқ қилди ($P < 0,05$). Шунингдек асосий гуруҳдаги болалар орасида катта фоизда бронхиал астма, атопик дерматит, алергик ринит, иккиламчи иммунтанқислик ҳолатлари кўринишидаги алерго- ва иммунопатология учраган (9,6% га қарши 60,5% мос равишда; $P < 0,05$). ЛОР-аъзолари патологияси (сурункали тонзиллит, аденоидит, бурун тўсиқларининг қийшиқлиги) назорат гуруҳига нисбатан (7,7%) кўпинча АСБ бўлган болаларда ташхисланган (23,3%). Юрак-қон томир тизимидаги оғишлар асосан синус тугунининг дисфункциялари - синусли тахи- ва брадиаритмиялар, синоатриал блокада 2 даражасининг 1 типи кўринишида бўлган, улар асосий гуруҳдаги болаларнинг 23,3% да, назорат гуруҳида - 7,0% да учраган. Бир нечта патологияларнинг бирга учраши кўпинча болаларнинг асосий гуруҳида кузатилган ва 55,8% ни, назорат гуруҳида эса патологияларнинг бирга учраши анча кам бўлган ва 9,6% ташкил қилган ($p < 0,05$).

Болаларнинг кўруви вақтида неврологик статус тонуслар диссоциацияси, рефлексларнинг ўзгариши (пай ва периостал рефлексларнинг енгил асимметрияси), нутқнинг пастлиги ва ижтимоий мулоқотда нуқсонларнинг мавжудлиги кўринишидаги тарқоқ микросимптоматика билан характерланди.

Бош мия нервлари томонидан – бурун-лаб бурмасининг асимметрияси ва силлиқланганлиги, кўз ёриқларининг асимметрияси, тилнинг ўрта чизикдан четга оғиши ва б. шаклидаги мия иннервациясининг етишмовчилиги; конвергенция ва аккомодациянинг бузилиши 15,6% болаларда, бурун-лаб бурмасининг силлиқланганлиги ва кам ҳаракатчанлиги: ўнг томонлама - 17,2% болаларда, чап томонлама - 12,4% болаларда; тилнинг ўрта чизикдан четга оғиши 2% болаларда кузатилди (кўпчилик болалар ушбу инструкцияни бажаришдан бош тортдилар), бульбар ва псевдобульбар симптомлар аниқланмади, бироқ 14% болаларда ютиш рефлекси сақланган ҳолда оғизда овқатни узоқ вақт ушлаб туриши кузатилди. Тонус диссоциацияси, патологик рефлекслар, координацион бузилишлар клиник таққослаш гуруҳи 9,1% билан таққосланганда 35,5-41,1% бўлди. Неврологик симптоматика аутизм билан касалланган 3-6 ёшли болалар гуруҳида кўпроқ ифодаланган, бироқ 7-10 ёшда ҳам йўқолмаган.

АСБ бўлган болаларда уйқунинг бузилиши (диссомниялар, инсомниялар, сомнолонгвия, сомнамбулизм, тунги ваҳималар) частотаси аҳамиятли тарзда ($p < 0,05$) юқори бўлган - 41%. Шунингдек, МАТ да патологик ўзгаришлар бўлмаган болалар фоизи назорат гуруҳи билан таққослаганда аҳамиятли даражада ($p < 0,05$) паст бўлган (9% га қарши 42,8%) (жадв. 1).

**Неврологик синдромлар структураси
(ушбу касалликлар бўлган болаларнинг умумий сонидан % да), абс. (%)**

Нозология шакллари	Назорат гуруҳи (n = 35)		Асосий гуруҳ (n = 100)	
	5	14,2	19	19
Периферик цервикал етишмовчилиги синдроми	5	14,2	19	19
Мушак дистонияси синдроми	7	20	25	25
Пирамида-, экстрапирамидали симптоматика	2	5,7	16	16
Энурез	1	2,8	8	8
Уйқунинг бузилиши	2	5,7	41	41
Бошқа синдромлар	5	14,2	6	6
МАТ нинг патологиясисиз	15	42,8	9	9

Изох: * — тафовутлар $p < 0,05$ бўлганда статистик аҳамиятга эга.

Нутқнинг бузилиши иккала гуруҳда 100% ҳолатда учраган. Асосий гуруҳда эшитиш гнозиси, астереогноз, эшитиш-моторика координацияси ва динамик праксис (87% ,83%, 83% ва 77% мос равишда) устунлик қилган. Бунда қиёслаш гуруҳида ушбу бузилишлар анча кам бўлган (57%, 43%, 30% ва 23% мос равишда). Расм чизиш ва эшитиш-нутқ хотирасининг бузилиши иккала гуруҳда деярли бир хилда учраган (67% ва 83% асосийда ва 57% ва 77% қиёслаш гуруҳида мос равишда).

Ушбу тадқиқотда кузатув ва даволаш жараёнида болалар ҳолатини динамикада баҳолашда 3 ёшдан 15 ёшгача бўлган болаларда аутизм кўринишларининг ифодаланганлигини аниқлаш учун балли шкала VB-MAPP дан фойдаланилди.

Бу болаларда кўпинча кўрқиш ва нервоз ҳолати аниқланган. Энг паст ўртача балл “новербал коммуникация” ва “предметлардан фойдаланиш” субшкаласида 2,12 баллдан бўлган. Қолган ҳолатларда, барча болалар орасида кўрсаткичлар ўртача бўлган. АСБ бўлган болаларнинг 80% да аутизмнинг ўрта даражаси кузатилган ва 35-37 балл диапозонида бўлган, 6 нафар болаларда (20%) аутизмнинг оғир даражаси кузатилган, улар бироз каттароқ ёшда бўлган.

ЭЭГ ритмининг хусусиятларини аниқлаш учун эрта болалар аутизми ташхиси (F84) билан 3-15 ёшли 24 нафар бемордан иборат гуруҳ текширувдан ўтказилди. Текширувдагиларнинг ўртача ёши -10,5 ёш. ЭЭГ “Энцефалан-131-03” аппарат-дастурий комплекси ёрдамида тинч бўлган тетиклик ҳолатида қайд этилди. ЭЭГ ёзуви фронтал (F3, F4), марказий (C3, C4), тепа (P3, P4), энса (O1, O2), олд чакка (F7, F8), ўрта чакка (T3, T4) ва орқа чакка (T5, T6) соҳалардан (тоқ рақамлар билан чап ярим шар, жуфт рақамлар билан –ўнг ярим шар белгиланган) “10%–20%” халқаро тизими бўйича монополяр амалга оширилди.

Текширувдаги гуруҳларда 100% ҳолатларда руҳий-нутқ фаоллигининг пасайиши, суҳбатдоши билан кўрув мулоқотининг йўқлиги, эмоционал лабиллик, тенгдошлари билан ўзаро алоқа ўрнатиш қобилиятининг, ижтимоий-эмоционал боғлиқликнинг йўқлиги, стереотипик ва чекланган қизиқишларга берилганлиги, юқори даражадаги ҳаракат фаоллиги кўринишларидаги клиникаси кузатилган.

2-жадвалда текширувдаги беморлар гуруҳида доминант ЭЭГ-ритмининг тақсимланиши кўрсатилган. Текширувдагиларнинг барчасида доминант альфа-ритмнинг йўқлиги, фаоллик индексининг 50% дан камлиги, фаолликнинг дезорганизацион характерга эга эканлиги эътиборни қаратади.

Жадвал 2

Текширувдаги беморлар гуруҳида доминант ЭЭГ ритмининг тарқалиши

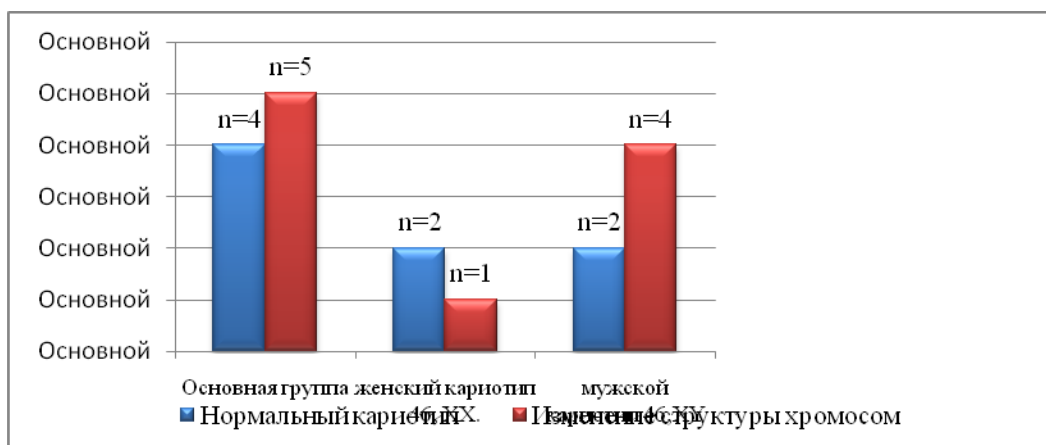
Доминант ритм	Альфа-ритм	Бета-ритм	Дельта-ритм	Тета-ритм
Беморлар сони	0	4	6	14
Умумий сонидан фоизи	0	16,67	25	58,33
Частоталар диапазони, Гц	8-12	17-34	1-4	4-5

58,33% ҳолатларда 4–5 Гц частота диапазонида тета-фаоллик устунлик қилади, бу ижтимоий мослашувнинг қийинлиги ҳақида далолат бериши мумкин. Таъкидлаш лозимки, тета-ритмнинг миқдорий хажми ва ҳолатнинг оғирлик даражаси орасида ўзаро боғлиқлик кузатилган. Клиник кўринишларнинг зўрайиш даражасида ЭЭГ да пўстлоқнинг барча соҳаларида тета-ритм ифодаланган ва энсада альфа-ритм редукцияланган. Касалликнинг ижобий динамикасининг пайдо бўлиши тета-ритмнинг аҳамиятли редукцияси ва альфа-ритм ифодаланганлигининг ишонарли ошиши билан кечган.

Шу нарса аниқланганки, 16,7% ҳолатларда (2 нафар бемор) пешонанинг олд қисми соҳасида бета-фаоллик ошган, бунда касалликнинг клиникаси куйидаги симптомлар кўринишида ифодаланган: безовталик, бир жойда ўтира олмаслик, текширув вақтида хонада у ёқдан бу ёққа юравериш. Бета-2 фаоллик индекси 27–34 Гц частота диапазони билан барча соҳаларда юқори бўлган. Ушбу беморларда доминант бета-ритм амплитудаси 94 мкВ ни ташкил қилди. Беморларнинг клиник ҳолатини ҳисобга олган ҳолда ЭЭГ маълумотларини таҳлил қилиш клиник кўринишлар структурасининг хусусиятлари билан ЭЭГ алоҳида характеристикаларининг ўзаро боғлиқлигини аниқлашга имкон берди, бундан болалар аутизмни эрта ташхислашда кўшимча маркер сифатида фойдаланиш мумкин.

Шундай қилиб, аутизм бўлган болаларда неврологик симптоматика тонуснинг диссоциацияси, рефлексларнинг ўзгариши (пай ва периостал рефлексларнинг енгил асимметрияси), нутқнинг пастлиги ва ижтимоий мулоқотда нуқсонлар мавжудлиги кўринишидаги тарқок микросимптоматиканинг мавжудлиги билан характерланади. Неврологик синдромлар перинатал даврда марказий асаб тизими шикастланиши субклиник шакллари (пирамида, экстарпирамида етишмовчилиги синдроми, мушак дистонияси синдроми, энурез ва б.) етарлича юқори частотада учрашининг оқибати бўлиши мумкин.

Диссертациянинг “Аутизм бўлган болалар орасида MTR ва MTRR генларини молекуляр-генетик таҳлилининг натижалари” номли тўртинчи бобида фолат циклининг бузилиши билан боғлиқ бўлган икки полиморф вариантлар молекуляр-генетик таҳлилининг маълумотлари келтирилган: B12 га боғлиқ метионинсинтаза (MTR Asp919Gly, A2756G, rs1805087) ва метионинсин-тазаредуктаза (MTRR Ile22Met, A66G, rs1801394). Хромосома патологиясининг улуши 1-расмда берилган.



Расм 1. Аутизм бўлган болалар цитогенетик текширувининг натижалари

Ҳозирги вақтда беморларнинг тегишли ДНК-банкни яратиш учун аутизм бўлган болаларда ДНКни танлаш ва ажратиш текширувлари давом этмоқда (жадв. 3).

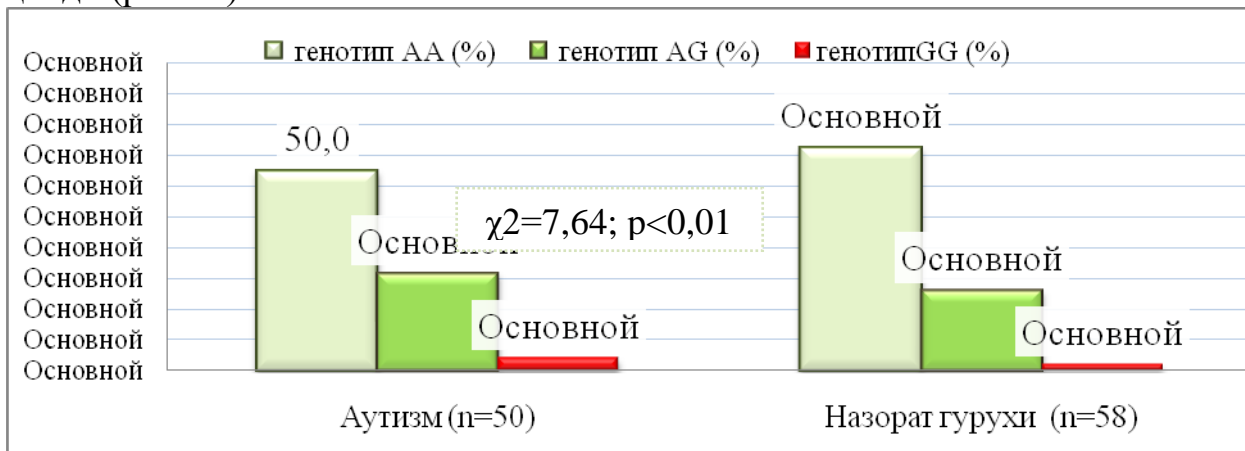
Жадвал 3

Аутизм бўлган болалар цитогенетик текширувининг натижалари

№	Ёши	метафазали пластинкалар	Кариотипини текшириш
1	3	15	Нормал эркак кариотипи 46,XY.
2	7	15	Полиморфизм аниқланган – 13 ва 15 хромосомалари йўлдош соҳаларининг ошиши (s+). 46,XX.
3	7	15	Полиморфизм аниқланган – 15 хромосомаси йўлдош соҳаларининг ошиши (s+). 46, XY.
4	4	15	Нормал эркак кариотипи 46,XY.
5	3	15	Нормал аёл кариотипи 46, XX.
6	5	15	Нормал аёл кариотипи 46, XX.
7	3	20	21 хромосома полиморфизми аниқланган – йўлдош соҳаларининг ошиши (s+). Эркак кариотипи 46,XY.
8	7	20	14 ва 15 хромосомаларнинг полиморфизми аниқланган – йўлдош соҳаларининг ошиши (s+). Эркак кариотипи 46,XY.
9	5	28	14 ва 21 хромосомаларнинг полиморфизми аниқланган – йўлдош соҳаларининг ошиши (s+, stk+). Метафазанинг 43% да акроцентрик хромосомаларнинг сателитли ассоциациялари аниқланган (СААХ). Эркак кариотипи 46,XY.
Ўртача	4,9±0,59	17,5±1,49	аёл кариотипи (46, XX)-3 эркак кариотипи (46,XY)-6

Шундай қилиб, аутизм бўлган болалар орасида цитогенетик текширувда аёл кариотипи (46, XX) 33,3% да ва эркак кариотипи (46,XY) 66,7% ҳолатларда аниқланган. rs1805087 (A2756G) MTR полиморфизмининг тарқалганлиги аутизм бўлган болаларнинг 50 нафарида ва назоратдаги болаларнинг 54 нафарида аниқланган.

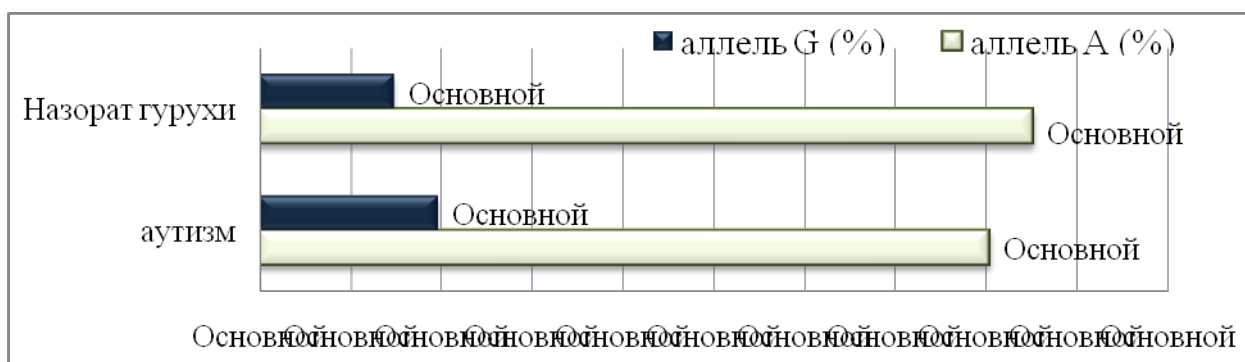
Аутизмдан азият чекувчи болаларда AA, AG ва GG генотиплари частоталарининг тарқалганлиги мос равишда 64,70%, 31,37% ва 3,92% ни, назорат гуруҳида эса мос равишда - 72,22%, 25,93% ва 1,85% ни ташкил қилди (расм 2).



Расм 2. Текширувдаги гуруҳларда MTR гени A2756G полиморфизми генотипларининг тарқалганлиги

Аутизм ташхиси қўйилган болалар орасида ва назорат гуруҳидаги шартли соғлом бўлган болалар орасида MTR гени rs1805087 (A2756G) полиморф маркерининг аллеллари ва генотиплари частотаси тарқалганлигининг текширувида статистик жиҳатдан аҳамиятли тафовутлар аниқланмади. A/G гетерозиготаси генотиби тарқалганлигининг частотаси 31,4% (16/51), назорат гуруҳида эса 25,9% (14/54) ни ташкил қилди, мос равишда ($\chi^2 =0,47; p=0,24; OR=1,35; 95\% CI 0,57-3,17; df=1$).

Аутизм бўлган болаларда MTR гени rs1805087 (A2756G) полиморфизми A ва G аллеллари частотасининг тарқалганлиги 80,39 ва 19,61, мос равишда, назорат гуруҳида эса - 85,2 ва 14,8, мос равишда ташкил қилди (расм 3).



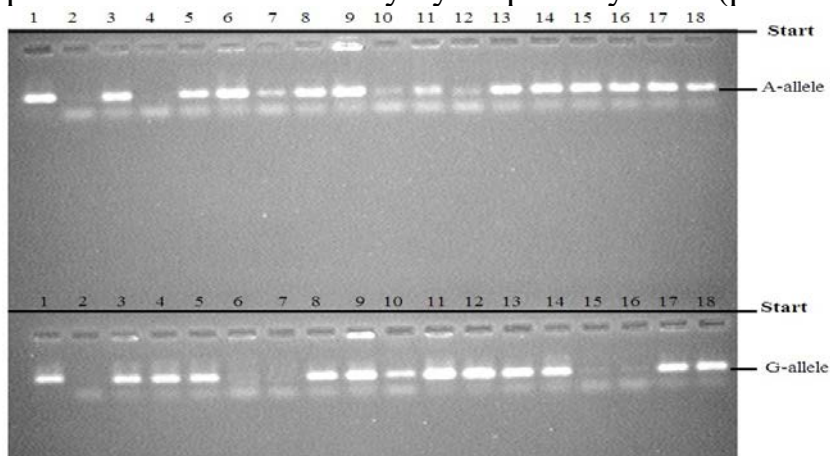
Расм 3. Текширилган гуруҳларда MTR гени rs1805087 (A2756G) полиморфизми аллелларининг частотаси

Аутизм бўлган болаларда AA, AG ва GG частоталари мос равишда 11,8%, 68,6% ва 19,6%, назорат гуруҳида – мос равишда 64,8%, 25,9% ва 9,3 % ни ташкил қилди. Аутизм бўлган болаларда A, G аллелларининг частотаси мос равишда 46,0%, 54,0%, назорат гуруҳида эса мос равишда 77,8%, 22,2% ни ташкил қилди. MTR гени rs1805087 (A2756G) полиморфизмини текшириш борасида олинган маълумотлар аллеллар ва генотипларнинг

тақсимланишида статистик аҳамиятга эга тафовутларни аниқламаган бўлсада, маълум даражада корреляция аниқланди. Полиморфизм генотиплари тақсимланишининг натижалари таҳлил қилиниб, популяция танлов билан таққосланганда, аутизм бўлган беморлар орасида 1,2 баравар устунлик қилиши билан А/Г ($\chi^2 = 0,47$; 95% СІ 0,57-3,17) гетерозигота генотипининг сустр корреляцион алоқаси мавжудлигини аниқлади, бу тадқиқотчиларнинг маълумотларига зид келмади. Шунга қарамай, аутизм ташхиси тасдиқланган болаларда, назорат танловига нисбатан (95% ДИ = 0,68-2,93, $df=1$), G аллели аниқланиши даражасининг 1,4 бараварга ошиши билан боғлиқ статистик аҳамиятга эга бўлмаган корреляция аниқланган. Умуман олганда олинган маълумотлар зид эмас ва тадқиқотчиларнинг маълумотларига мос келади.

MTRR генида қатор полиморфизмлар аниқланган, уларнинг бири, айнан эса А66G учун аутизм билан ассоциацияси кўрсатилган. Аутизм бўлган болаларда АА, АГ ва GG генотипининг частотаси мос равишда 13,7%, 66,7% ва 19,6% ни, назорат гуруҳида эса мос равишда - 63,0%, 24,1% ва 12,9% ни ташкил қилди. Аутизм бўлган болаларда А, G аллелларининг частотаси мос равишда 47,1%, 52,9%, назорат гуруҳида эса мос равишда - 75,0%, 25,0% ни ташкил қилди.

Гуруҳда (тақсимланишининг кутилаётган ва кузатилаётган частоталари орасида) MTRR гени А66G полиморфизми учун Харди-Вайнберг мувозанатидан статистик аҳамиятга эга оғиш аниқланган ($\chi^2 = 6,92$; $p=0,006$). Аутизмда РХВ бўйича генотиплар тақсимланишининг кутилаётган частотаси: А/А =22,1; А/Г =49,8; G/G =28,0. Беморлар гуруҳида РХВ бўйича генотиплар тақсимланишининг кузатилаётган частотаси: А/А =13,7; А/Г =66,7; G/G =19,6. РХВ дан оғишни таҳлил қилинаётган гуруҳ танлов сонларининг етарлича эмаслиги билан тушунтириш мумкин (расм 4).



Натижалар интерпретацияси: 1.(+/-) генотип А/Г; 2 (– генотип А/А; 6,7,15,16 – гомозиготли генотип А/А (нормал генотип); 3,5,8,9,11,13,14,17,18 – генотип А/Г (гетерозиготли генотип); 4,10,12– гомозиготли генотип G/G (мутант генотип).

Расм 4. Метионин синтазаредуктаза (MTRR) гени А66G полиморфизми детекциясининг электрофореграммаси

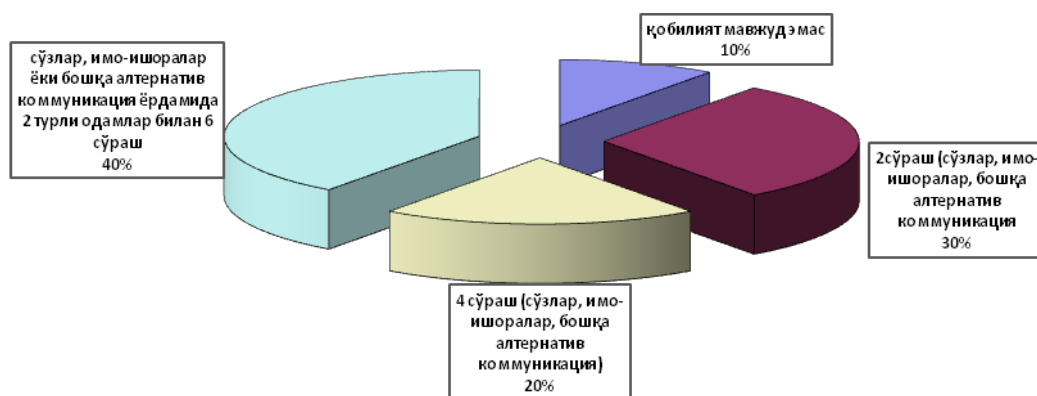
MTRR гени А66G полиморф маркерининг аллеллари ва генотиплари частотасининг тақсимланишини таҳлил қилишда статистик аҳамиятга эга

тафовутлар аниқланди. Шу нарса кўрсатилдики, G аллели ва G/G генотиби ташувчилари аутизм ривожланишининг юқори хавфига эга бўладилар (G аллели: OR=3,38; 95%CI: 1,88-6,05; G/G генотиби: OR=6,94; 95%CI: 1,96-24,53, мос равишда), шу билан бирга A аллели ва A/A генотиби ташувчиларида эса аутизм ривожланишининг хавфи паст (G аллели: OR=0,3; 95%CI: 0,17-0,53).

Шундай қилиб, аутизмни эрта ташхислаш муҳим, чунки у аутизм машғулотларини анча эрта бошлаш ва коррекция қилишга имкон беради. Аутизм бўлган кичик ёшдаги болалар учун бу шуни англатадики, тўлиқ салоҳиятга эга бўлиш учун миянинг пластиклиги кўпроқ ифодаланганида, ва, бинобарин, аралашув анча самарали таъсир кўрсатганида, зарур кўникмалар эрта босқичларда ўқитилади.

Диссертациянинг **“Болаларда аутизмни даволашда АВА терапиянинг самарадорлиги”** номли бешинчи бобида хулқ-атвор терапиясининг аутизмни коррекция қилишнинг самарали усуллари ёки амалий ҳатти-ҳаракатларни таҳлил қилиш усули АВА (Applied behavior analysis) келтирилган. Текширувдаги 100 нафар болалардан асосий гуруҳдаги 25 нафар болалар АВА терапияси ёрдамида даволандилар, таққослаш гуруҳидаги 75 нафар болалар эса - стандарт фармакотерапияни олдилар ва логопед билан машғулотлар ўтказилди. Даво самарадорлигининг динамикаси терапия бошлангандан сўнг 6 ойдан кейин баҳоланди. Даво самарадорлиги иккала текширувдаги гуруҳларда VB-MAPP дастури бўйича баҳоланди.

Сўраш қобилиятини баҳолаш: 10% қобилиятга эга эмас, 30% сўзлар, имо-ишоралар ёки альтернатив коммуникация ёрдамида икки турлича сўраш қобилиятига эга, бироқ ёрдамга муҳтож эдилар. 20% мустақил равишда 4 турлича сўраш қобилиятга, яна 40% 2 турлича вазиятларда 2 турли одамлар билан сўзлар, имо-ишоралар ёки альтернатив коммуникация ёрдамида сўраш қобилиятига эга эдилар (расм 5).

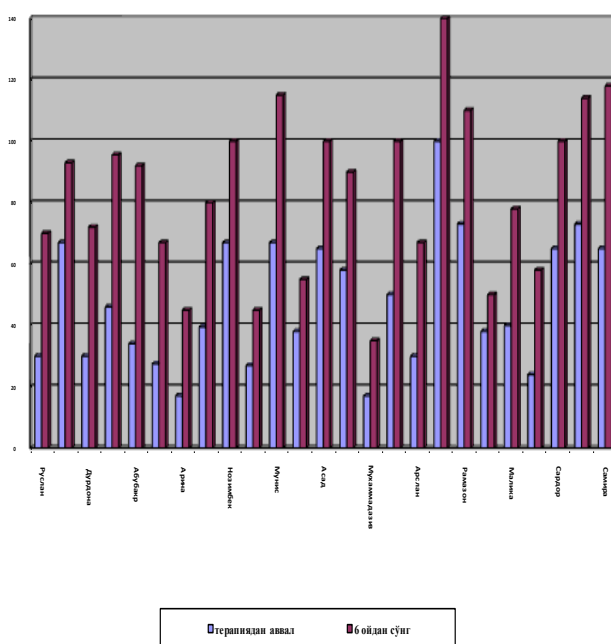


Расм 5. Сўраш қобилиятининг шаклланганлиги

Тадқиқотнинг барча иштирокчилари ўқитишдаги қийинчиликлар, яъни ўқитишдаги мураккабликларнинг кўплигини, баҳолашда юқори баллни олдилар, шунинг учун айтиб ўтилган қийинчиликларни тузатиш дастури

зарур бўлган. Тадқиқотнинг барча иштирокчилари ўтиш даврини баҳолашда, яъни гуруҳли ўқитишда тўсиқларнинг кўп бўлганида, паст балларни олдилар, шунинг учун дастлабки дастур одатдаги индивидуал муҳитда олиб борилди. Тадқиқотнинг барча иштирокчилари VB-MAPP бўйича кўникмаларнинг барча гуруҳларида камчиликларни, гуруҳли ўқитишга тўсиқлик қилувчи хулқ-атвор ва бошқа мураккабликларни намоён қилдилар.

Тадқиқотимиз натижаларининг таҳлили мактабгача ёшдаги аутизм бўлган болаларда нутқ, ижтимоий ва ўйин кўникмаларининг ривожланишида аниқ ижобий динамика мавжудлигини ва АВА терапия билан педагогик коррекциянинг самарадорлигини тасдиқлади (расм 6).



Расм 6. VB-MAPP ёрдамида аутизм билан касалланган мактабгача ёшдаги болаларнинг ривожланишини текшириш динамикаси

Олиб борилган тадқиқотлар натижасида, баъзи ҳолатларда ишонарли характерга эга бўлган, яхшиланиш аниқланди, бироқ АСБ бўлган болалар ривожланишининг барча кўрсаткичларида таққослаш гуруҳига нисбатан асосий гуруҳда яхшиланишга бўлган тенденция кузатилди (жадв. 4).

АСБ бўлган текширувдан ўтган болаларнинг ривожланиши

Ривожланиш кўрсаткичлари	Асосий гуруҳ		Таққослаш гуруҳи	
	Даволашдан аввал	Даволашдан сўнг	Даволашдан аввал	Даволашдан сўнг
Эхолалиялар	28%	16%	24%	20%
Лексиконда “Мен” олмошининг йўқлиги	20%	12%*	24%	14%*
Нутқнинг грамматик тузилишининг бузилиши	12%	6%*	12%	8%
Тозаликка риоя қилиш қобилиятининг йўқлиги	12%	8%*	10%	8%
Ноадекват эмоционал ривожланиш	16%	8%*	12%	8%
Хавотир ва фобияларнинг бўлиши	12%	6%*	12%	8%
Коммуникатив функцияларнинг қийинлиги	36%	16%*	40%	24%
Агрессивлик	20%	14%	16%	14%
Харакат стереотиплари	12%	8%	10%	8%
Уйқуга кетишдан олдин онасининг ёнида бўлиши зарурати	16%	8%*	16%	10%
Ўйин фаолиятининг йўқлиги	28%	18%	28%	24%
Ўйин стереотиплари	64%	34%	60%	50%

Изоҳ: * - гуруҳлар орасидаги маълумотларнинг ишончилиги ($P < 0,05$)

Таққослаш гуруҳида шунингдек болалар ривожланишининг барча кўрсаткичларида даволаш жараёнида ижобий динамика кузатилган, бироқ фақат “Лексиконда “Мен” олмошининг йўқлиги” кўрсаткичларида ишончилик қайд этилди. Комплекс даво АСБ бўлган болада нафақат ривожланиш кўникмаларининг тикланиши, балки шунингдек, фақат фармакотерапия олган болаларнинг таққослаш гуруҳига нисбатан, хавотирлик ва фобия симптомларининг деярли 2 баравар текисланишига имкон беради.

Бундан ташқари биз кўриш, эшитиш-нутқ хотираси, диққат-эътибор, фикрлаш жараёнлари, руҳий сфераси кўрсаткичлари динамикасининг маълумотларини ўрганиш учун тадқиқотлар олиб бордик (жадв. 5).

Тадқиқотни тугатиш вақтида биз ижобий динамикани кузатдик: атроф-муҳитга қизиқишнинг ортиши, чарчаш, қўзғалувчанлик, агрессивликнинг пасайиши. Кўрув модаллигига бўлган оператив ҳотира 1,93 баравар, эшитиш-нутқ модаллиги бўйича 1,76 баравар ортди. Ихтиёрий эътибор сезиларли даражада барқарор бўлди, текширувда бўлганларда хатолар сони 1,28 бараварга камайди. Олиб борилган ўқитиш курсидан сўнг болалар

вазифаларни ўртача 2, 95 тага бажара олдилар, фикрлаш маҳсулдорлиги эса 3,57 бараварга ошди.

Олиб борилган ўқитиш курсидан сўнг болаларда фобиялар сони камайди, умумий хавотирлик пасайди, текширувдаги болаларда агрессив ва депрессив реакциялар сезиларли даражада камайди.

Жадвал 5

Даволашдан аввал ва кейин ДА бўлган болаларни текширишда олинган маълумотлар

Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ		Назорат гуруҳи	
	Даволашдан аввал	Даволашдан кейин	Даволашдан аввал	Даволашдан кейин
Кўриш ва эшитиш-нутқ хотираси кўрсаткичлари динамикасининг маълумотлари				
Кўриш хотирасининг хажми (биринчи тақдимот)	1,5 фигура	2,9 фигура	1,24 фигура	1,7 фигура
Эшитиш-нутқ хотирасининг хажми (биринчи тақдимот)	2,1 сўз	3,75 сўз	2,2 сўз	3,0 сўз
Диққат-эътибор кўрсаткичлари динамикасининг маълумотлари				
1 дақиқа ичидаги хатолар сони	9,1	7,3	8,8	8,1
Фикрлаш самарадориги кўрсаткичлари динамикасининг маълумотлари				
Бажарилган вазифалар сони	2,15	4,1	2,3	2,9
Рухий сфера кўрсаткичлари динамикасининг маълумотлари				
Фобиялар	6,1	4,7	6,9	5,9
Хавотирлик	7,3	5,6	6,4	5,9
Агрессив реакциялар	7,6	6,3	7,7	7,1
Депрессив реакциялар	5,4	3,9	5,8	5,2

Асосий гуруҳдаги болаларда 92% ҳолатларда ўрта ва ифодаланган даражада когнитив фаолиятининг ижобий динамикаси кузатилди; 40% болаларда суст ижобий динамика аниқланди, 8% ҳолатларда эса динамика кузатилмади. Болаларнинг 8% да ижобий динамика қатъий ифода этилди, эмоционал ҳолатининг аҳамиятли даражада яхшилангани кузатилди, ихтиёрий фаолият пайдо бўлди, ҳаракат стереотипларининг пасайиши кузатилди, нутқнинг коммуникатив функциялари пайдо бўлди. Стандарт методика бўйича ўқитилган болаларда ифодаланган даражадаги ижобий динамика фақат 8% да кузатилди, ўрта даражадаги ихтиёрий фаолиятнинг пайдо бўлиши 28% болаларда, 36% да – кучсиз даража, 28% да ҳолатларда динамиканинг йўқлиги кузатилди, яъни 64% ҳолатларда динамика кузатилмади ёки суст бўлди; фақат болаларнинг чорак қисмида (36%) ўрта ва ифодаланган динамика кузатилди.

Асосий гуруҳдаги аутизм бўлган болаларда даволашдан сўнг 6 ойдан кейин VB-MAPP ўртача балларининг ишонарли ошиши кузатилган бўлса ($83,6 \pm 5,5$ га қарши $47,5 \pm 4,3$; $P < 0,05$), таққослаш гуруҳида 6 ойдан сўнг ўртача баллар асосий гуруҳнинг балларидан айтарлик фарқ қилмади. Асосий гуруҳ ўртача баллар кўрсаткичи шу ҳақида далолат берадики, аутизм бўлган

болаларда нутқ кўникмалари ва ижтимоий ўзаро таъсир кўрсатиш ошди, шунингдек коммуниктив кўникмалар вужудга келган.

ХУЛОСА

1. Аутизм билан касалланган болаларда неврологик симптоматика ёшга боғлиқ бўлиб, тонус диссоциацияси, рефлексларнинг ўзгариши (пай ва периостал рефлексларнинг енгил асимметрияси), нутқ маҳсулдорлигининг пастлиги ва ижтимоий мулоқотдаги нуқсонлар кўринишида тарқок микросимптоматиканинг мавжудлиги характерланади.
2. Аутизм билан касалланган болаларда аниқланадиган неврологик синдромлар перинатал даврда марказий асаб тизими шикастланишида субклиник шакллари (пирамида, экстрапирамида етишмовчилиги синдроми, мушак дистонияси синдроми, энурез ва б.) етарли даражада юқори частотада учрашининг оқибати бўлиб ҳисобланади.
3. Беморларнинг клиник ҳолатини ҳисобга олиб мия биоэлектрик фаолигининг маълумотларини таҳлил қилиш клиник структураларининг хусусиятлари билан ЭЭГ алоҳида характеристикаларининг ўзаро боғлиқлигини аниқлашга имкон берди, бундан болалар аутизмни эрта ташхислашда кўшимча маркер сифатида фойдаланиш мумкин.
4. Аутизм билан касалланган болалар орасида 33% ҳолатларда аёл кариотипи (46, XX) ва 66,7% эркак кариотипи (46, XY) аниқланди, буни болаларда аутизмни эрта ташхислашнинг мезони сифатида қўллаш мумкин.
5. Молекуляр-генетик текширувда шу нарса аниқландики, А аллелининг бўлиши билан таққослаганда, G MTR A2756G аллелининг бўлиши аутизмнинг юзага келиши хавфини 1,4 бараварга оширади (95% ДИ = 0,68-2,93, df=1). Аутизм билан касалланган беморларда минор G аллели MTRR гени rs1801394 полиморфизм учрашининг частотаси 52,9% ни ташкил қилди.
6. Аутизм ривожланишининг хавфи билан боғлиқ бўлган MTRR гени rs1801394 полиморфизмининг G аллели ва гетеро A/G, G/G гомозиготали генотипининг статистик аҳамиятга эга ассоциацияси аниқланди. Бунда MTRR гени rs1801394 гени полиморфизмининг А аллели ва A/A генотипининг бўлиши аутизм ривожланиши хавфини камайтиради.
7. Эрта болалар аутизми бўлган беморларда ижтимоий мослашувнинг аҳамиятли яхшиланиши ва коммуникабеллигининг ошиши ташхислаш комплексига руҳий-нутқ бузилишлари, ижтимоий мослашув ва коммуникацияларга VB-MAPP дастури ва АВА терапиянинг анъанавий давоси киритилгандан сўнг аниқланди. Асосий гуруҳда ўрта балларнинг ошиши шу ҳақида далолат берадики, аутизм билан касалланган болаларда нутқ ва ижтимоий ўзаро таъсир кўрсатиш кўникмалари, шунингдек коммуникатив кўникмаларга эга бўлиш ўртача 45,3% ошди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ
СТЕПЕНЕЙ ПРИ ЦЕНТРЕ РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ
КВАЛИФИКАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

ДОНИЁРОВА ФАРАНГИСБОНУ АЛИШЕР КИЗИ

**КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ И
ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АУТИЗМА У ДЕТЕЙ**

14.00.13 – Неврология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2018.2.PhD/Tib642.

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

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

Научный руководитель: **Маджидова Якутхон Набиевна**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Шамансуров Шаанвар Шамуратович**
доктор медицинских наук, профессор

Чутко Леонид Семенович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: Бухарский государственный медицинский институт

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2021 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019 при Центре развития профессиональной квалификации медицинских работников (Адрес: 100007, Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Паркентская, 51. Тел./Факс: (+99871) 268–17–44, e-mail: info@timpe.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников (зарегистрирована за №___). Адрес: 100007, Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Паркентская, 51. Тел./Факс: (+99871) 268–17–44.

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2021 года.

(Реестр протокола рассылки №_____ от _____ 2021 года).

Х.А. Акилов
председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, д.м.н., профессор

Н.Н. Убайдуллаева
ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, д.м.н., доцент

Б.Г. Гафуров
председатель научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Среди неврологических заболеваний у детей расстройство аутистического спектра - одна из самых привлекающих внимание патологий. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «один из 160 детей во всем мире имеет РАС. Без специализированной помощи до 95-97% детей с расстройствами аутистического спектра (РАС) становятся тяжелыми психическими инвалидами. Большинство из этих детей нуждаются в постоянной коррекционной, социальной и образовательной поддержке на сегодняшний день. Поэтому улучшение эффективных схем лечения путем диагностики клинических и неврологических параллелей и прогностических особенностей аутизма у детей является одной из важных проблем детской неврологии.

Во всем мире был проведен ряд научных исследований для оптимизации клинических и неврологических параллелей и прогностических характеристик детского аутизма, а также для улучшения эффективных схем лечения. В связи с этим выявлены значимые факторы риска развития расстройств аутистического спектра, клинико-неврологические, клинико-нейрофизиологические показатели, роль кариотипа в развитии аутизма, молекулярно-генетическая B12-связанная метионинсинтаза (MTR Asp919Gly, r2168, A2756) двух полиморфных вариантов, связанных с нарушениями фолатного цикла, потребность в анализе метионинсинтазы (MTRR Ile22Met, A66G, rs1801394) возрастает. Особое значение имеет оценка важности оценочной программы VB-MAPP в диагностике психических и речевых расстройств у детей с аутизмом, разработка эффективных схем лечения за счет улучшения социальной адаптации и вербальных поведенческих навыков, а также применение психотерапевтического анализа поведения в коррекция аутизма у детей.

В нашей стране особое внимание уделяется повышению качества медицинской помощи, в том числе ранней диагностике, лечению и профилактике различных острых и хронических заболеваний матери во время беременности, наследственных заболеваний, развивающихся в результате их осложнений. В связи с этим решаются такие задачи, как «... совершенствование системы диагностики, лечения и реабилитации детей с наследственными, генетическими, первичными иммунодефицитами, врожденными и приобретенными заболеваниями, в том числе создание реабилитационных центров для детей с врожденными, хроническими заболеваниями и инвалидностью...»³. Поэтому одним из актуальных научных направлений является реализация клинико-неврологических параллелей и прогностических особенностей аутизма у детей, эффективность снижения наследственных заболеваний за счет выбора оптимальной тактики лечения.

³ Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 г. № 5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения».

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных в №УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения республики Узбекистан»⁴, № ПП-2866 от 4 апреля 2017 г. «О мерах по дальнейшему развитию онкологической службы и совершенствованию оказания онкологической помощи в Республике Узбекистан в 2017-2021 гг.», №ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», 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. Многолетний поиск первичного нарушения, страдающей психической функции, ответственной за дезадаптацию аутичного ребенка, не увенчался успехом, и в настоящее время детский аутизм признан первазивным, всепроникающим нарушением психического развития (Haghiri R., Mashayekhi F., Bidabadi E, Salehi Z., 2016). В центре внимания специалистов в настоящее время находятся не столько проявления дефицитарности отдельных психических способностей аутичного ребенка, сколько общие закономерности нарушения развития форм его взаимодействия с окружающим миром и, в первую очередь, с близким человеком (Chelly J. et al., 2006; Abrahams B.S., et al., 2010; Rudra A. et al., 2016).

Показано, 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 типа психического дизонтогенеза связано со столь глубинными нарушениями организации отношений ребенка с миром, выводит на первый план исследования, ориентированные на самый ранний возраст. Однако, ряд важнейших аспектов раннего психического развития детей с аутизмом до сих пор остается недостаточно изученными (Freitag C.M., et al., 2010; Лещенко С.В., 2018).

Генетические и геномные нарушения встречаются с высокой частотой у детей с расстройствами аутистического спектра и умственной отсталостью. В этой группе выявляются как видимые под микроскопом хромосомные аномалии, так и субмикроскопические вариации числа копий ДНК и

⁴Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года № УП – 5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан».

моногенные мутации. Идентификация генов, влияющих на возникновение заболевания, позволяет выявить лежащий в его основе механизм нарушения развития (Rauch A., et al., 2006; Kaufman L., et al., 2010; Shmaya Y. et al., 2017).

Анализ собственных и литературных данных по проблеме генетики и геномики аутизма позволяет обоснованно сделать заключение о клинической и генетической гетерогенности этого заболевания, а также о необходимости дополнительных высокоразрешающих исследований межиндивидуальных и межклеточных геномных вариаций с учетом их функциональных последствий, определяемых с помощью новых биоинформатических технологий (Stromme P., et al., 2002; Singh S. et al., 2017; Samereh A., Mashayekhi F., Bidabadi E., 2017). Исследования геномных и хромосомных нарушений у детей с аутистическими расстройствами и умственной отсталостью значимы для дифференциальной генетической диагностики и определения причин соответствующих нарушений психики. Эти технологии обеспечивают раннюю лабораторную диагностику генетически обусловленных форм аутизма, которые могут составлять не менее 50 % больных детей (Строзенко Л. А. и др., 2016; Мальцев Д. В., 2018; Chelly J., Khelfaoui M., Francis F. et al., 2016).

Таким образом, подобные исследования являются актуальными для определения патогенетических механизмов идиопатических форм такого тяжёлого социально значимого заболевания как аутизм, а также для разработки научно обоснованных методов ранней медицинской и психологической коррекции нарушений психики при аутизме. Разработка средств раннего выявления тенденций искажения психоневрологического развития и коррекционной поддержки ребенка до момента окончательного формирования синдрома детского аутизма направлены на улучшение прогноза его социальной адаптации.

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: проведение клинико-нейрофизиологических, цитогенетических и молекулярно-генетических исследований у детей с расстройствами аутистического спектра с разработкой прогностических критериев и определением факторов риска их развития.

Задачи исследования:

выявить значимые факторы риска развития расстройств аутистического спектра, на основании которых разработать прогностические критерии;
изучить клинико-неврологическую характеристику аутизма у детей;
оценить клинико-нейрофизиологические показатели аутизма у детей;

провести цитогенетические исследования с анализом значимости кариотипа в развитии аутизма у детей;

провести молекулярно-генетический анализ двух полиморфных вариантов, ассоциированных с нарушениями фолатного цикла: В12 зависимой метионинсинтазы (MTR Asp919Gly, A2756G, rs1805087) и метионинсинтазыредуктазы (MTRR Ile22Met, A66G, rs1801394);

определить значимость оценочной программы VB-MAPP в диагностике психо-речевых нарушений, навыков социальной адаптации и вербального поведения у детей с аутизмом;

дать сравнительную оценку эффективности АВА терапии при коррекции аутизма у детей.

Объектом исследования стали 100 детей в возрасте от 2 до 15 лет, лечившихся с расстройствами аутистического спектра в стационаре Ташкентского педиатрического медицинского института на 2017-2020 годы.

Предметом исследования является венозная сыворотка и нейрофизиологические исследования.

Методы исследования. В исследовании использовались клинические, неврологические, нейрофизиологические (рутинная ЭЭГ), цитогенетические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем: впервые при аутизме было показано, что ассоциация аллеля G полиморфизма гена MTRR rs1801394 и ассоциация гомозиготного генотипа A / G гетеро, G / G неразрывно связаны с риском развития аутизма;

впервые обнаружено, что наличие аллеля A и генотипа A / A полиморфизма rs1801394 гена MTRR снижает риск развития аутизма.

впервые доказана корреляция между неврологическими синдромами и клиническими проявлениями аутизма у детей с аутизмом.

Доказана эффективность оценочной программы VB-MAPP в диагностике психических и речевых расстройств, навыков социальной адаптации и вербального поведения у детей с аутизмом.

Практические результаты исследования заключаются в следующем: данные о встречаемости расстройств аутистического спектра у детей обоего пола сформировали группу детей, для которых необходимо исследовать и динамически отслеживать изолированные биологические и социальные факторы риска формирования этого заболевания;

результаты комплексного исследования детей с расстройствами аутистического спектра прояснили существующие представления о клинических проявлениях этого заболевания в разном возрасте;

улучшенное использование программы оценки VB-MAPP для оценки и исправления выражений психико-речевых расстройств, речевых навыков и социальной адаптации у детей с аутизмом.

Достоверность результатов исследования. В исследовании используются современные методы и подходы, соответствие теоретических данных полученным результатам, методологическая точность обследования, адекватность количества пациентов, клинические, неврологические,

нейрофизиологические, цитогенетические и молекулярно-генетические и статистические методы, а также как клинический аутизм у детей. - Оптимизация неврологических параллелей и прогностических особенностей и порядок эффективного лечения основаны на сравнении международных и местных данных, заключение и полученные результаты подтверждены компетентными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость полученных результатов исследования заключается в том, что впервые на основании цитогенетических исследований и проведения генотипических сочетаний полиморфизма B12 зависимой метионинсинтазы (MTR Asp919Gly, A2756G, rs1805087) и метионинсинтазыредуктазы (MTRR Ile22Met, A66G, rs1801394) установлена новая гипотетическая схема формирования и прогрессирования РАС.

Научная значимость результатов исследования объясняется тем, что ранняя диагностика расстройств аутистического спектра у детей и последующее применение прикладной поведенческой аналитической терапии может улучшить здоровье пациентов, восстановить родительно-детские отношения и оптимизировать методы диагностики, улучшить состояние пациента и качество его жизни.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по оптимизации клинико-неврологических параллелей и прогностических особенностей аутизма у детей:

методическое описание «Эффективность схемы лечения с использованием прикладного анализа поведения (АВА) в лечении аутизма у детей», основанное на результатах исследования по оптимизации клинико-неврологических параллелей и прогностических особенностей аутизма у детей (Справка Минздрава 8н-д / 257 от 22 октября 2020 г.). Это руководство позволяет сократить продолжительность лечения, уменьшить количество нежелательных осложнений и повысить эффективность лечения;

полученные научные результаты по оптимизации клинико-неврологических параллелей и прогностических особенностей аутизма у детей внедрены в медицинскую практику, в том числе в клиническую практику клиники Ташкентского педиатрического медицинского института (Справка Минздрава № 08-09 / 6212 от 29 июня 2021 г.). Результаты исследования позволили сократить продолжительность лечения, продлить период ремиссии и адаптировать детей с аутизмом к среде обитания.

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

Опубликованность результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 5 статьи в научных журналах, рекомендованных к публикации основных научных результатов диссертаций Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, в том числе 3 в национальных и 2 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Содержание диссертации состоит из введения, пяти глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации 102 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность диссертационной работы, сформулированы цель и задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике Узбекистан, изложены научная новизна и научно-практическая значимость результатов, обоснована достоверность полученных результатов. Также приводятся сведения о внедрении в практику результатов исследования, апробации и публикации результатов работы, структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Актуальные проблемы диагностики аутизма у детей (обзор литературы)»** рассмотрены и проанализированы современные литературные источники, в которых отражены вопросы эпидемиологических исследований, раскрывается патомеханизм РАС у детей. Особое внимание уделяется молекулярно-генетическим аспектам аутизма и принципам проведения прикладного анализа поведения (АВА) при данной патологии.

Во второй главе диссертации **«Общая характеристика клинического материала и методов обследования»** представлен исследуемый материал и методы исследований. Диагноз РАС в исследуемых группах определялся с использованием критериев DSM- IV для диагностики аутичного расстройства. Группу контроля составили 35 детей, сопоставимых с основной группой по полу и возрасту, посещающих образовательные учреждения и не имеющие аутистических расстройств. Основную группу составили 100 детей с РАС.

Критериями исключения из вышеуказанных 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.

Неврологическое обследование проводили, последовательно оценивая состояние высших мозговых функций, черепных нервов (ЧМН), двигательной функции (произвольные движения, координация, непроизвольные движения), чувствительность, менингеальный синдром, вегетативно-трофические функции.

Для определения выраженности аутизма применялась шкала оценки детского аутизма (Childhood Autism Rating Scale – CARS (Schopler E. et al., 1988)).

Молекулярно-генетические исследования выполнялись в НИИ Гематологии и переливания крови МЗ РУз в отделе “Молекулярной

медицины и клеточных технологий” (руководитель – д.м.н., проф. Х.Я.Каримов).

Молекулярно-генетическая часть данной работы выполнена на базе лаборатории медицинской генетики НИИГ и ПК МЗ РУз. Стандартный цитогенетический метод включает несколько стандартных процедур: выделение или накопление (культивирование) клеток в соответствующей стадии митотического цикла (метафаза, профаза), гипотоническая обработка и фиксация клеток, распластывание их на предметном стекле, окрашивание хромосомных препаратов и последующего анализа хромосом под световым или флюоресцентным микроскопом. Метод выделения ДНК из периферической крови. ДНК выделяли с помощью набора для выделения ДНК «Ампли-Прайм РИБО-преп» ООО «НекстБио» (Россия) в соответствии с инструкциями фирмы-производителя.

Концентрацию и чистоту выделенной ДНК измеряли на спектрофотометре NanoDrop 2000 (США) при длине волны $A_{260/280}$ нм. Чистота образцов выделенной ДНК, определяемая отношением $A_{260/280}$, составила, 1,7/1.8. Амплификация ДНК проводилась на программируемых термоциклерах фирмы «Applied Biosystems» (США) и «Corbett Research» (QUAGEN, Германия), с использованием тест-системы компании ООО НПФ «Литех» (Россия), по инструкции производителя.

Полученные результаты обработаны статистически на персональном компьютере PentiumV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel 2010, включая использование встроенных функций статистической обработки.

В третьей главе диссертации **«Клинико-неврологические и нейровизуализационные особенности аутизма у детей»** проводится сравнительная оценка динамики неврологического статуса у детей с РАС.

Согласно полученным данным о перинатальных факторов риска (состояние ребёнка при рождении и в период новорождённости) в данном случае, у 49% отмечались неврологические нарушения в период до 1 месяца, у 26% неврологические нарушения в неонатальном периоде. Около 15% детей имели массу при рождении менее 2500 грам или 4000 килограм. Асфиксия и задержка внутриутробного развития встречались у 8% пациентов. Согласно полученным данным о постнатальных факторах риска, у 77% детей отмечался плохой психологический климат в семье, у 46% частые заболевания и у 23% неблагоприятные бытовые условия.

Дети с детским аутизмом имеют достоверно чаще отягощенность семейного анамнеза по психическим заболеваниям ($p < 0,05$), отклонения в ante- и перинатальном периоде ($p < 0,05$) и сочетание перинатальных факторов риска ($p < 0,05$), что может играть большую роль в формировании аутистических расстройств.

Структура соматической патологии характеризовалась в большинстве случаев наличием заболевания желудочно-кишечного тракта (дискинезии билиарного тракта, хронические заболевания гастродуоденальной зоны), которые составили 72,1% детей в основной группе, что достоверно

отличалось от показателей контрольной ($P < 0,05$). Так же в большом проценте среди детей основной группы встречалась алерго- и иммунопатология, представленная бронхиальной астмой, атоническим дерматитом, аллергическим ринитом, вторичными иммунодефицитными состояниями (60,5% против 9,6% соответственно; $P < 0,05$). Патология ЛОР-органов (хронический тонзиллит, аденоидит, искривления носовой перегородки) более часто диагностировались у детей с РАС (23,3%), чем в группе контроля (7,7%). Отклонения в сердечно сосудистой системе представлены были преимущественно дисфункциями синусового узла - синусовые тахи- и брадиаритмии, синоатриальной блокадой 2 ст. 1 типа, которые встречались у 23,3% детей основной группы и у 7,0% - в контрольной группе. Сочетание нескольких патологий чаще отмечалось в основной группе детей и составило 55,8%, в контрольной же группе сочетанная патология отмечалась значительно реже и составила 9,6% ($p < 0,05$).

Неврологический статус на момент осмотра детей характеризовался рассеянной микросимптоматикой в виде диссоциации тонуса, изменением 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 2% (у большинства детей отказ от выполнения данной инструкции), бульбарных и псевдобульбарных симптомов выявлено не было, но у 14% детей отмечено длительное удержание пищи во рту при сохранном глотательном рефлексе. Диссоциация тонуса, патологические рефлексы, координационные нарушения были в 35,5-41,1% по сравнению с группой клинического сравнения 9,1%. Неврологическая симптоматика была более выражена у детей с аутизмом в возрастной группе 3-6 лет и сглаживалась, но не исчезала, в возрасте 7-10 лет.

У детей с РАС значительно ($p < 0,05$) выше частота расстройств сна (диссомнии, инсомнии, сомнолонгия, сомнамбулизм, ночные кошмары) - 41%. Также отмечается, что процент детей, у которых нет патологических изменений в ЦНС статистически значительно ($p < 0,05$) ниже по сравнению с контролем (42,8%, против 9%) (табл. 1).

Таблица 1

Структура неврологических синдромов (в % от общего числа детей с данными заболеваниями), абс. (%)

Нозологические формы	Группа контроля (n = 35)		Основная группа (n = 100)	
	абс.	абс. (%)	абс.	абс. (%)
Синдром периферической цервикальной недостаточности	5	14,2	19	19
Синдром мышечной дистонии	7	20	25	25
Пирамидно-, экстрапирамидная симптоматика	2	5,7	16	16
Энурез	1	2,8	8	8
Расстройства сна	2	5,7	41	41
Прочие синдромы	5	14,2	6	6
Без патологии ЦНС	15	42,8	9	9

Примечание: * — различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Нарушение речи встречались в 100% случаев обеих групп. В основной группе значительно преобладали слуховой гнозис, астереогноз, слухово-моторные 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 слухо-речевая память встречалась примерно одинаково в обеих группах (67% и 83% в основной и 57% и 77% в сравнительной соответственно).

Для оценки динамики состояния детей в процессе наблюдения и лечения в данном исследовании использовалась VB-MAPP, оценочной шкалой для определения выраженности аутистических проявлений у детей с 3 до 15 лет.

У этих детей довольно часто определяется боязнь и нервозность. Самый низкий средний балл был в субшкале «невербальная коммуникация» и «использование предметов» по 2,12 балла. В остальном, имели место средние показатели среди всех исследуемых детей. У детей с РАС у 80% детей отмечалась умеренная степень аутизма и была в диапазоне 35-37 баллов, у 6 детей (20%) отмечалась тяжелая степень аутизма, они были более старшего возраста.

Для выявления особенностей ритмов ЭЭГ была обследована группа из 24 больных в возрасте 3–15 лет с диагнозом раннего детского аутизма (F84). Средний возраст обследуемых 10,5 лет. ЭЭГ регистрировали в состоянии спокойного бодрствования с помощью аппаратно-программного комплекса «Энцефалан-131-03». Запись ЭЭГ осуществляли монополярно по международной системе «10%–20%» от фронтальных (F3, F4), центральных (C3, C4), теменных (T3, T4), затылочных (O1, O2), передневисочных (F7, F8), средневисочных (T3, T4) и задневисочных (T5, T6) корковых зон (нечетными цифрами обозначены области левого полушария, четными – правого).

В группе обследуемых в 100% случаев наблюдается клиническая картина в виде снижения психоречевой активности, отсутствия зрительного контакта с собеседником, эмоциональной лабильности, неспособности к

установлению взаимосвязей со сверстниками, отсутствия социо-эмоциональной взаимности, поглощенности стереотипными и ограниченными интересами, повышенной двигательной активности.

В таблице 2 показано распределение доминирующего ЭЭГ-ритма в группе обследуемых пациентов. Обращает на себя внимание отсутствие у всех обследуемых доминирующего альфа-ритма, индекс активности менее 50%, дезорганизованный характер активности.

Таблица 2

Распределение доминирующего ритма ЭЭГ в группе обследуемых пациентов

Доминирующий ритм	Альфа-ритм	Бета-ритм	Дельта-ритм	Тета-ритм
Число больных	0	4	6	14
Процент от общего числа	0	16,67	25	58,33
Диапазон частот, Гц	8-12	17-34	1-4	4-5

В 58,33% случаев доминирует тета-активность в диапазоне частот 4–5 Гц, что возможно свидетельствует о затруднении социальной адаптации. Стоит отметить, что наблюдалась взаимосвязь между количественной мерой тета-ритма и тяжестью состояния. В стадии разгара клинических проявлений на ЭЭГ был выражен тета-ритм во всех зонах коры и редуцирован затылочный альфа-ритм. Появление положительной динамики заболевания сопровождалось значительной редукцией тета-ритма и достоверным увеличением выраженности альфа-ритма.

Было выявлено, что в 16,7% случаев (2 пациента) отмечалось увеличение бета-активности в переднелобной области, причем в клинической картине это выражалось в виде следующих симптомов: беспокойство, выраженная неусидчивость, ходьба по комнате во время обследования. Индекс бета-2 активности был увеличен во всех зонах коры с диапазоном частот 27–34 Гц. Амплитуда доминирующего бета-ритма у данных пациентов составила 94 мкВ. Анализ данных ЭЭГ с учётом клинического состояния пациентов позволили выявить взаимосвязь отдельных характеристик ЭЭГ с особенностями структуры клинических проявлений, что можно использовать в качестве дополнительных маркеров в диагностике раннего детского аутизма.

Таким образом, 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. 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 молекулярно-генетического анализа генов MTR и MTRR среди детей с аутизмом»**

приводятся данные молекулярно-генетического анализа двух полиморфных вариантов, ассоциированных с нарушениями фолатного цикла: В12 зависимой метионинсинтазы (MTR Asp919Gly, A2756G, rs1805087) и метионинсин-тазыредуктазы (MTRR Ile22Met, A66G, rs1801394). Доля хромосомной патологии представлена на рис. 1.

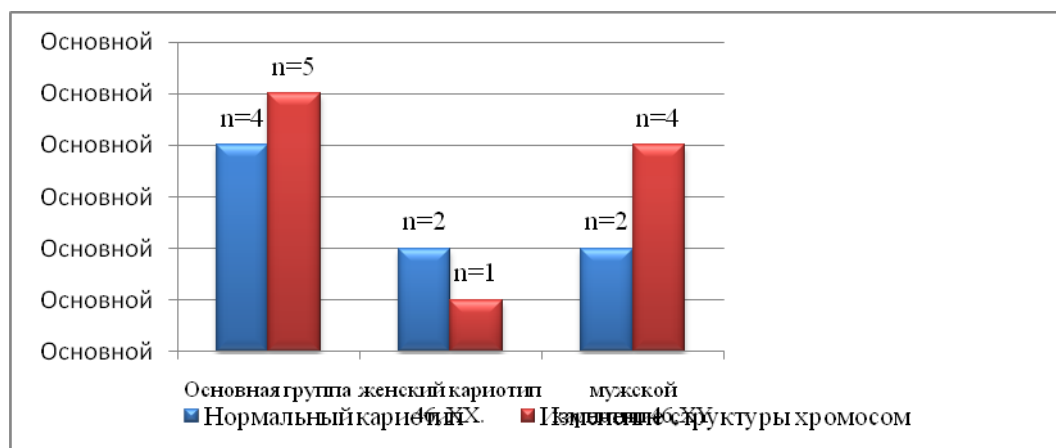


Рис. 1. Результаты цитогенетического исследования детей с аутизмом

В текущий момент продолжается обследование отбор и выделение ДНК у больных с аутизмом для создания соответствующего ДНК- банка пациентов (табл. 3).

Таблица 3

Результаты цитогенетического исследования детей с аутизмом

№	Возраст	метафазных пластинок	Исследование кариотипа
1	3	15	Нормальный мужской кариотип 46,XY.
2	7	15	Выявлен полиморфизм – увеличение спутничной зоны хромосом 13 и 15 (s+). 46,XX.
3	7	15	Выявлен полиморфизм – увеличение спутничной зоны хромосомы 15 (s+). 46, XY.
4	4	15	Нормальный мужской кариотип 46,XY.
5	3	15	Нормальный женский кариотип 46, XX.
6	5	15	Нормальный женский кариотип 46, XX.
7	3	20	Выявлен полиморфизм хромосомы 21 – увеличение спутничной зоны (s+). Мужской кариотип 46,XY.
8	7	20	Выявлен полиморфизм хромосом 14 и 15 – увеличение спутничной зоны (s+). Мужской кариотип 46,XY.
9	5	28	Выявлен полиморфизм хромосом 14 и 21 – увеличение спутничной зоны (s+, stk+). В 43% метафаз выявлены сателитные ассоциации акроцентрических хромосом (СААХ). Мужской кариотип 46,XY.
Среднее	4,9±0,59	17,5±1,49	женский кариотип (46, XX)-3 мужской кариотип (46,XY)-6

Таким образом, при цитогенетическом исследовании среди детей с аутизмом установлены женский кариотип (46, XX) в 33,3% и в 66,7% случаях мужской кариотип (46,XY). Распространенность полиморфизма rs1805087 (A2756G) MTR была определена у 50 детей с аутизмом и у 54 контрольных детей.

Распространенность частот генотипов AA, AG и GG у детей, страдающих аутизмом, составила 64,70%, 31,37% и 3,92%, соответственно, тогда как в контрольной группе – 72,22%, 25,93% и 1,85%, соответственно (рис. 2).

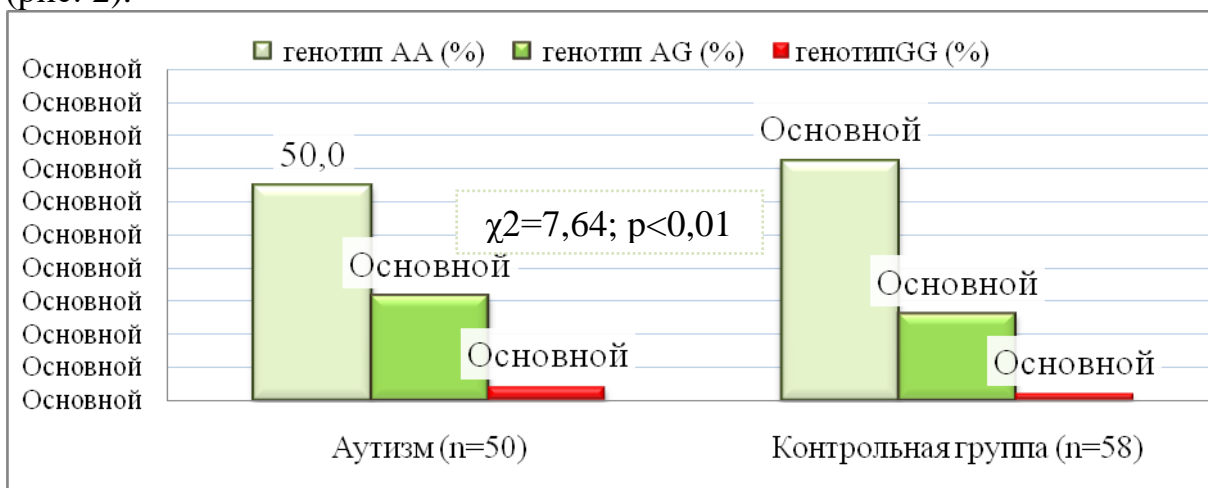


Рис. 2. Распределение генотипов полиморфизма A2756G гена MTR в обследованных группах

Исследование распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера rs1805087 (A2756G) гена MTR среди детей с диагнозом аутизм и в контрольной группе среди условно-здоровых детей не выявило статистически-значимых различий. Частоты распределения генотипа гетерозигот A/G составляло 31,4 % (16/51), а в контрольной группе 25,9% (14/54), соответственно ($\chi^2 = 0,47$; $p=0,24$; OR=1,35; 95% CI 0,57-3,17; df=1).

Распространенность частот аллелей A и G полиморфизма rs1805087 (A2756G) гена MTR у детей с аутизмом составила 80,39 и 19,61, соответственно, а в контрольной группе - 85,2 и 14,8, соответственно (рис. 3).



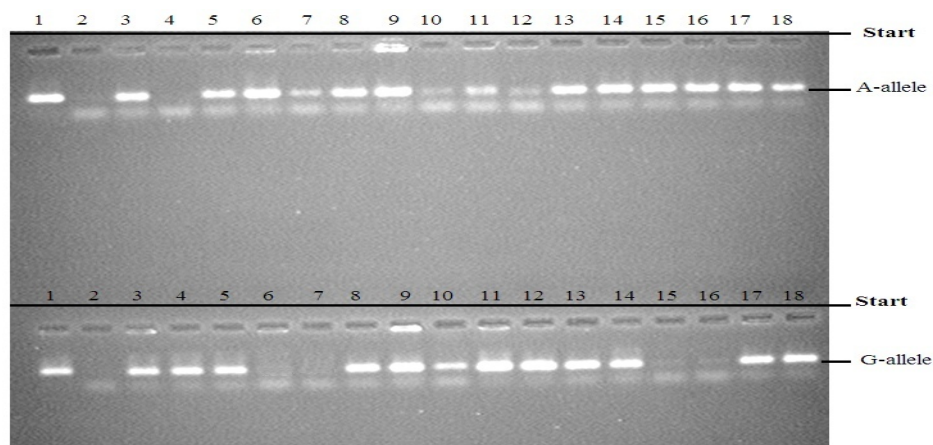
Рис. 3. Частоты аллелей полиморфизма rs1805087 (A2756G) гена MTR в обследованных группах

Частоты AA, AG и GG у детей с аутизмом составили 11,8%, 68,6% и 19,6% соответственно, в контрольной группе - 64,8%, 25,9% и 9,3 % соответственно. Частоты аллелей A, G в дети с аутизмом составили 46,0%,

54,0% соответственно, а в контрольной группе - 77,8%, 22,2%, соответственно. Полученные в ходе проведенного исследования полиморфизма rs1805087 (A2756G) гена MTR данные, хотя и не выявили статистически значимых различий в распределении аллелей и генотипов все обнаружили определенные корреляции. Анализ результатов распределения генотипов полиморфизма установил наличие слабой корреляционной связи гетерозиготного генотипа A/G ($\chi^2 = 0,47$; 95% CI 0,57-3,17) с преобладанием в 1,2 раза среди пациентов с аутизмом, по сравнению с популяционной выборкой, что в целом не противоречит данным исследователей. Тем не менее, была установлена статистически незначимая корреляция связанная с повышением степени выявления аллеля G у детей с установленным диагнозом аутизм в 1,4 раза, относительно контрольной выборки (95% ДИ = 0,68-2,93, df=1). В целом полученные данные не противоречат и согласуются данными исследователей.

В гене MTRR обнаружен ряд полиморфизмов, для одного из которых, а именно A66G, показана ассоциация с аутизмом. Частота генотипа AA, AG и GG у детей с аутизмом составили 13,7%, 66,7% и 19,6% соответственно, а в контрольной группе - 63,0%, 24,1% и 12,9% соответственно. Частоты аллелей A, G у детей с аутизмом составили 47,1%, 52,9% соответственно, а в контрольной группе - 75,0%, 25,0% соответственно.

Установлено статистически значимое отклонение от равновесия Харди-Вайнберга для полиморфизма A66G гена MTRR в группе (между ожидаемой и наблюдаемой частотами распределения) ($\chi^2 = 6,92$; $p=0,006$). Ожидаемая частота распределения генотипов по РХВ в аутизме: A/A =22,1; A/G =49,8; G/G =28,0. Наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ в группе больных: A/A =13,7; A/G =66,7; G/G =19,6. Отклонение от РХВ можно объяснить недостаточной численностью выборки анализируемой группы (таб.4).



Интерпретация результатов: 1.(+/-) генотипе A/G; 2 (– генотип A/A; 6,7,15,16 – гомозиготный генотип A/A (нормальный генотип); 3,5,8,9,11,13,14,17,18 – генотип A/G (гетерозиготный генотип); 4,10,12– гомозиготный генотип G/G (мутантный генотип).

Рис. 4. Электрофореграмма детекции полиморфизма A66G гена Метионин синтазаредуктаза (MTRR)

При анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера A66G гена MTRR были обнаружены статистически достоверные

различия. Было показано, что носители аллеля G и генотипа G/G имеют повышенный риск развития аутизма (аллеля G: OR=3,38; 95%CI: 1,88-6,05; генотипа G/G: : OR=6,94; 95%CI: 1,96-24,53, соотв.), в то время как носители аллеля A и генотипа A/A – пониженный риск (аллеля G: OR=0,3; 95%CI: 0,17-0,53).

Таким образом, ранняя диагностика аутизма важна, потому что она позволяет начать занятия и коррекцию аутизма намного раньше. Для маленьких детей с аутизмом это означает, что навыки, необходимые для достижения полного потенциала, преподаются на ранней стадии, когда пластичность мозга гораздо более выражена, и, следовательно, воздействие вмешательства намного эффективнее.

В пятой главе “Эффективность АВА терапии при лечении аутизма у детей” представлена эффективность методов коррекции аутизма поведенческой терапии или метод прикладного анализа поведения АВА (Applied behavior analysis). Из 100 обследованных детей 25 – основная группа, проходили лечение с помощью АВА терапии, а 75 детей – группа сравнения, получавшие стандартную фармакотерапию и занятия с логопедом. Динамику эффективности лечения оценивали через 6 месяцев от начала терапии. Эффективность лечения была оценена по программе VB-MAPP в обеих исследуемых группах.

Оценка навыка просьбы: 10% не владели навыком, 30% владели двумя различными просьбами при помощи слов, жестов или альтернативной коммуникации, но нуждаются в помощи. 20% владели 4-мя различными просьбами самостоятельно еще 40% владели 6-ю различными просьбами словами, жестами или альтернативной коммуникацией с 2-мя разными людьми в 2 различных ситуациях (рис.5).

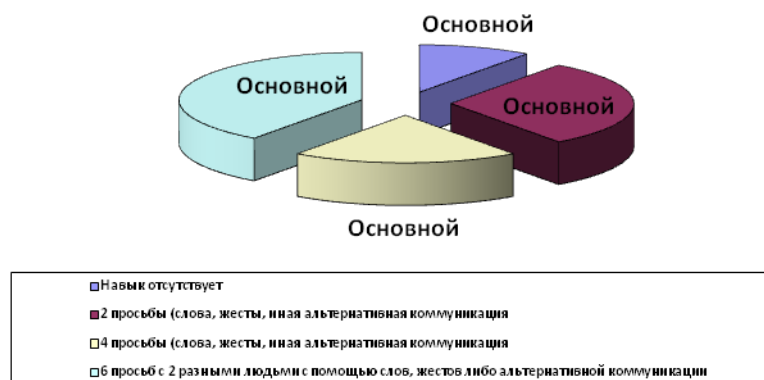


Рис. 5. Сформированность навыка просьбы

Все участники исследования получили высокие баллы при оценке трудностей в обучении, т.е. большим количеством сложностей в обучении, поэтому была необходима программа коррекции названных трудностей. Все участники исследования получили низкие баллы при оценке переходов, т.е. большим количеством преград при групповом обучении, поэтому изначальная программа проводилась в привычной индивидуальной среде. Все участники исследования проявили недостаточность во всех группах навыков по VB-MAPP, поведенческие и прочие сложности, препятствующих групповому обучению.

Анализ результатов нашего исследования продемонстрировал, что у детей с аутизмом дошкольного возраста констатируется ощутимая положительная динамика развития речевых, социальных и игровых навыков, и подтвердил эффективность педагогической коррекции АВА-терапией. (рис.6).

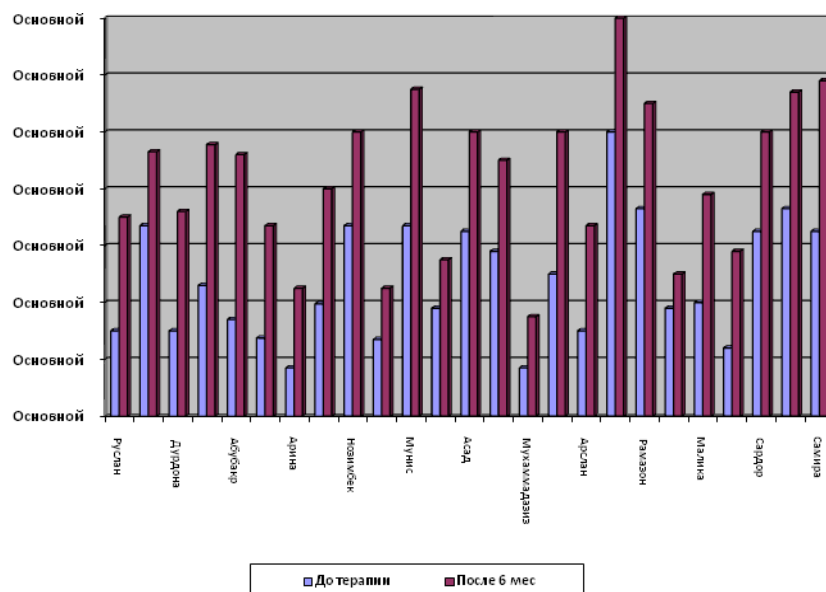


Рис. 6. Динамика исследования развития дошкольников с аутизмом с помощью VB-MAPP

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 (таб. 4).

Таблица 4

Развитие обследованных детей с РАС

Показатель развития	Основная группа		Группа сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Эхолалии	28%	16%	24%	20%
Отсутствие в лексиконе местоимения «Я»	20%	12% *	24%	14% *
Нарушение грамматического строя речи	12%	6% *	12%	8%
Отсутствие навыков опрятности	12%	8% *	10%	8%
Неадекватное эмоциональное развитие	16%	8% *	12%	8%
Наличие тревожности и фобий	12%	6% *	12%	8%
Затруднение коммуникативных функций	36%	16% *	40%	24%
Агрессивность	20%	14%	16%	14%
Двигательные стереотипии	12%	8%	10%	8%
Необходимость присутствия матери перед засыпанием	16%	8% *	16%	10%
Отсутствие игровой деятельности	28%	18%	28%	24%
Игровые стереотипии	64%	34%	60%	50%

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

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». Комплексное лечение способствует восстановлению у ребенка с РАС не только навыков развития, но и также 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 (табл. 5).

На момент окончания исследования мы отметили положительную динамику: увеличение познавательного интереса к окружающему, снижение утомляемости, возбудимости, агрессивности. Оперативная память в зрительной модальности возросла в 1,93 раза, в слухоречевой модальности - в 1,76 раза. Произвольное внимание стало ощутимо более устойчивым, количество ошибок у наших исследуемых уменьшилось в 1,28 раза. После проведенного курса обучения дети смогли выполнять в среднем на 2,95 заданий больше, а продуктивность мышления возросла в 3,57 раза.

После проведенного курса обучения у детей уменьшилось количество фобий, снизилась общая тревожность, ощутимо уменьшились агрессивные и депрессивные реакции у исследуемых детей.

Таблица 5

Данные обследования детей с ДА 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	2,15	4,1	2,3	2,9
Данные динамики показателей эмоциональной сферы				
Фобии	6,1	4,7	6,9	5,9
Тревожность	7,3	5,6	6,4	5,9
Агрессивные реакции	7,6	6,3	7,7	7,1
Депрессивные реакции	5,4	3,9	5,8	5,2

В 92% случаев у детей основной группы отмечали положительную динамику познавательной деятельности умеренной и выраженной степени; у 40% детей констатировали слабо положительную динамику, а в 8% случаев динамика отсутствовала. У 8% детей положительная динамика была весомо выражена, отмечали значимое улучшение эмоционального состояния,

появление произвольной деятельности, снижение двигательных стереотипий, появление коммуникативной функции речи. У детей, обучавшихся по стандартной методике, положительную динамику выраженной степени констатировали только у 8%, динамика познавательной деятельности умеренной степени у 28% детей, в 36% - слабой степени, в 28% случаев отмечается отсутствие динамики, т.е. отсутствие и слабую динамику в 64% случаев; только у четверти детей (36 %) умеренная и выраженная динамика.

У детей с аутизмом из основной группы через 6 месяцев лечения отмечается достоверное повышение средних баллов VB-MAPP ($47,5 \pm 4,3$ против $83,6 \pm 5,5$; $P < 0,05$), тогда как в группе сравнения средние баллы через 6 месяцев не значительно отличались от баллов основной группы. Повышение средних баллов в основной группе свидетельствует о том, что у детей с аутизмом повысились навыки речи и социального взаимодействия, а также приобрели навыки коммуникативности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. 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.
2. Неврологические синдромы (синдром пирамидной, экстрапирамидной недостаточности, синдром мышечной дистонии, энурез и прочие), выявляемые у детей с аутизмом, являются следствием достаточно высокой частоты субклинических форм поражения центральной нервной системы в перинатальном периоде.
3. Анализ данных био-электрической активности мозга с учётом клинического состояния пациентов позволили выявить взаимосвязь отдельных характеристик ЭЭГ с особенностями структуры клинических проявлений, что можно использовать в качестве дополнительных маркеров в диагностике раннего детского аутизма.
4. При цитогенетическом исследовании среди детей с аутизмом установлены женский кариотип (46, XX) в 33,3% и в 66,7% случаях мужской кариотип (46, XY), что может быть использовано как критерий ранней диагностики аутизма у детей.
5. При молекулярно-генетическом исследовании выявлено, что наличие аллеля G MTR A2756G в 1,4 раза повышает риск возникновения аутизма, по сравнению с наличием аллеля A (95% ДИ = $0,68-2,93$, $df=1$). Частота встречаемости полиморфизма rs1801394 гена MTRR минорного G аллеля у больных с аутизма составила 52,9%.
6. Выявлена статистически значимая ассоциация аллеля G и гетеро A/G, гомозиготного генотипа G/G полиморфизма rs1801394 гена MTRR, которая

связана с риском развития аутизма. При этом, наличие аллеля А и генотипа А/А полиморфизма гена rs1801394 гена MTRR понижает риск развития аутизма.

7. Достоверно значимые улучшения социальной адаптации и повышение коммуникабельности у пациентов с ранним детским аутизмом выявлены после включения в комплекс диагностики психо-речевых нарушений, социальной адаптации и коммуникаций программу VB-MAPP и традиционного лечения АВА терапии. Повышение средних баллов в основной группе свидетельствует о том, что у детей с аутизмом повысились навыки речи и социального взаимодействия, а также приобретение навыков коммуникативности в среднем на 45,3%.

**SCIENTIFIC COUNCIL NO. DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT INSTITUTE OF
POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION**

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

DONIYOROVA FARANGISBONU ALISHER KIZI

**CLINICAL AND NEUROLOGICAL PARALLELS AND PROGNOSTIC
FEATURES OF AUTISM IN CHILDREN**

14.00. 13 - Neurology

**ABSTRACT OF DISSERTATION OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT -2021

The theme of doctoral (PhD) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2018.2.PhD/Tib642.

The doctoral (PhD) dissertation was carried out at Tashkent pediatric medical institute.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at www.tipme.uz and the website of "ZiyoNet" information and Educational Portal at www.ziyo.net.

Scientific supervisor: **Madzhidova Yakutkhon Nabievna**
Doctor of Medicine, Professor

Official opponents: **Shamansurov Shaanvar Shamuratovich**
Doctor of Medicine, Professor

Chutko Leonid Semenovich
Doctor of Medicine, Professor

Leading organization: **Bukhara state medical institute**

The defense of the doctoral dissertation will be held on «___» _____ 2021, at _____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 at Center for the development of professional qualification of medical workers (Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007 Tashkent. Tel./fax: (+99871) 268-17-44, e-mail: info@tipme.uz).

The doctoral dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Center for the development of professional qualification of medical workers (registered under No. ____). Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007 Tashkent. Tel./fax: (+99871) 268-17-44.

The abstract of the dissertation was distributed on «_____» _____ 2021.

(Registry record No. _____ dated «_____» _____ 2021)

Kh.A. Akilov

Chairman of the scientific council on awarding of the scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

N.N. Ubaidullaeva

Scientific secretary of the scientific council on awarding of the scientific degrees, doctor of medical sciences, associate professor

B.G. Gafurov

Chairman of the scientific seminar of the scientific council on awarding of the scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD thesis)

The aim of the research conducting clinical neurophysiological, cytogenetic and molecular genetic studies in children with autism spectrum disorders with the development of prognostic criteria and determination of risk factors for their development.

The object of the study was 100 children aged 2 to 15 years who were treated with autism spectrum disorders in the hospital of the Tashkent Pediatric Medical Institute for 2017-2020.

The scientific novelty of the study:

for the first time in autism, it was shown that the association of the G allele of the MTRR rs1801394 gene polymorphism and the association of the homozygous genotype A / G hetero, G / G are inextricably linked with the risk of developing autism;

for the first time it was found that the presence of the A allele and the A / A genotype of the rs1801394 polymorphism of the MTRR gene reduces the risk of developing autism.

for the first time, the correlation between neurological syndromes and clinical manifestations of autism in children with autism has been proven.

The effectiveness of the VB-MAPP assessment program in the diagnosis of mental and speech disorders, social adaptation skills and verbal behavior in children with autism has been proven.

Implementation of research results. Based on the scientific results obtained to optimize clinical and neurological parallels and prognostic features of autism in children:

methodological description "The effectiveness of a treatment regimen using applied behavior analysis (AVA) in the treatment of autism in children", based on the results of a study to optimize the clinical and neurological parallels and prognostic features of autism in children (Certificate of the Ministry of Health 8n-d / 257 dated October 22, 2020). This guidance helps to shorten the duration of treatment, reduce the number of unwanted complications and increase the effectiveness of treatment;

The obtained scientific results on the optimization of clinical and neurological parallels and prognostic features of autism in children have been introduced into medical practice, including into the clinical practice of the clinic of the Tashkent Pediatric Medical Institute (Certificate of the Ministry of Health No. 08-09 / 6212 dated June 29, 2021). The results of the study made it possible to shorten the duration of treatment, prolong the period of remission and adapt children with autism to their environment.

The structure and scope of the dissertation. The content of the dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion and a list of references. The volume of the thesis is 102 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Маджидова Я.Н., Дониёрова Ф.А., Эргашева Н.Н. Аутизм у детей и его влияние на соматический и неврологический статус // Проблемы биологии и медицины. 2018. №3(102). С. 43–46 (14.00.00. №19)
2. Прохорова А.В., Маджидова Я.Н., Туйчибаев Н.М., Эргашева Н.Н., Дониёрова Ф.А., Хусейнова Н.Т. Расстройства аутистического спектра у детей: современный взгляд на проблему // Неврология Научно – практический журнал. Ташкент, 2018. №3(75). С. 44–45. (14.00.00. №4)
3. Маджидова Я.Н., Дониёрова Ф.А., Эргашева Н.Н., Алиходжаева Ф.А. Принципы проведения прикладного анализа поведения при аутизме у детей // Неврология Научно – практический журнал. Ташкент, 2018. №4(76). С. 42–43. (14.00.00. №4)
4. Madzhidova Y.N., Doniyorova F.A., Ergacheva N.N. Electroencepalografic features in children with early autism // European science review. Vienna, 2018. N9–10. P. 86–87. (14.00.00. №19, 2018)
5. Madzhidova Y.N., Doniyorova F.A., Ergacheva N.N. Results of molecular genetic analysis of MTR and MTRR genes in children with autism // European Journal of Molecular&Clinical Medicine. 2020. Vol.7. Issue2. P.1666–1672. (Scopus, 2020)

II бўлим (II часть; Part II)

6. Даниёрова Ф.А. Соматический и неврологический статус детей с аутизмом // Молодой ученый. Казань, 2018. №20(154). С. 189-192
7. Даниярова Ф.А. Неврологический статус детей с аутизмом // Сборник тезисов «Давиденковские чтения». Санкт –Петербург, 2018. С. 96.
8. Даниярова Ф.А. Соматический статус детей с аутизмом // Сборник

- тезисов «Давиденковские чтения». Санкт –Петербург, 2018. С. 97.
9. Маджидова Я.Н., Дониёрова Ф.А., Эргашева Н.Н., Алиходжаева Ф.А. Характеристика речевых и интеллектуальных нарушений у детей с расстройствами аутистического спектра // Неврология. 2018. №4(76). 116
 10. Маджидова Я.Н., Дониёрова Ф.А., Эргашева Н.Н. Неврологическая патология при аутизме у детей // Неврология. 2018. №4(76). С. 116
 11. Маджидова Я.Н., Бобоев К.Т., Эргашева Н.Н. Даниярова Ф. А., Ибрагимов З.З. Исследование ассоциации полиморфного маркера asp 919 gly гена метионинсинтетазы с риском развития аутизма // Материалы конференции «Современные проблемы генетики, геномики и биотехнологии». 2019. С.89.
 12. Даниёрова Ф.А., Маджидова Я.Н. Нейрофизиологическая характеристика аутизма у детей // 74-й международный научно-практическая онлайн конференция «Актуальные проблемы современной медицины». Самарканд, 2020. С. 143-144.
 13. Даниёрова Ф.А., Маджидова Я.Н. Эффективность АВА терапии при лечении аутизма у детей: методические рекомендации. Ташкент, 2020. 19 с.

