

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КРЫМ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ДЕТСКОЙ КУРОРТОЛОГИИ, ФИЗИОТЕРАПИИ И МЕДИЦИНСКОЙ
РЕАБИЛИТАЦИИ»

На правах рукописи

ЦУКУРОВА ЛАРИСА АЛЕКСАНДРОВНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ
С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА**

3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура,
курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:

Голубова Татьяна Федоровна

доктор медицинских наук, профессор.

Евпатория — 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	21
1.1 Расстройства аутистического спектра – от исторического до современного взгляда на проблему	22
1.1.1 Историческое формирование взглядов на аутизм	22
1.1.2 Эпидемиология расстройств аутистического спектра	28
1.1.3 Современные аспекты факторов риска, этиологии и патогенеза расстройств аутистического спектра	35
1.1.4 Современные методы диагностики расстройств аутистического спектра.....	47
1.2 Основной подход к лечению и перспективные направления реабилитации пациентов с расстройствами аутистического спектра.....	53
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	69
2.1 Методология работы и материал исследования.....	69
2.2 Методы исследования	71
2.3 Статистические методы обработки результатов.....	76
2.4 Методы санаторно-курортного лечения детей с расстройствами аутистического спектра	78
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА.....	83
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА	102
4.1 Характеристика уровня нейротрансмиттеров (нейромедиаторов, нейромодуляторов) у детей с расстройствами аутистического спектра	102
4.1.1 Оценка содержания серотонина у детей с расстройствами	

аутистического спектра.....	102
4.1.2 Оценка содержания гамма-аминомасляной кислоты у детей с расстройствами аутистического спектра	109
4.1.3 Оценка содержания β -эндорфина у детей с расстройствами аутистического спектра	117
4.1.4 Оценка содержания окситоцина у детей с расстройствами аутистического спектра.....	124
4.2 Характеристика уровня нейротрофинов у детей с расстройствами аутистического спектра.....	130
4.2.1 Оценка содержания фактора роста нервов у детей с расстройствами аутистического спектра.....	130
4.2.2 Оценка содержания фактора роста головного мозга у детей с расстройствами аутистического спектра.....	137
4.3 Характеристика уровня белков теплового шока у детей с расстройствами аутистического спектра.....	143
4.3.1 Оценка содержания шаперона Hsp27 у детей с расстройствами аутистического спектра.....	143
4.3.2 Оценка содержания шаперона Hsp70 у детей с расстройствами аутистического спектра.....	150
4.4 Оценка содержания белка S100B у детей с расстройствами аутистического спектра.....	157
4.5 Состояние клинико-лабораторных особенностей у детей с расстройствами аутистического спектра, находившихся на санаторно-курортном лечении.....	164
ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕБНЫХ КОМПЛЕКСОВ И ОБОСНОВАНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА.....	176

5.1 Оценка эффективности базисного санаторно-курортного лечения у детей с расстройствами аутистического спектра	176
5.2 Эффективность комплексного санаторно-курортного лечения с применением бальнеотерапии у детей с расстройствами аутистического спектра	185
5.2.1 Оценка эффективности применения йодобромных ванн у детей с расстройствами аутистического спектра	185
5.2.2 Оценка эффективности применения бишофитовых ванн у детей с расстройствами аутистического спектра	195
5.3 Эффективность комплексного санаторно-курортного лечения с применением гидрокинезотерапии у детей с расстройствами аутистического спектра.....	205
5.3.1 Оценка эффективности лечебного плавания у детей с расстройствами аутистического спектра	205
5.3.2 Оценка эффективности лечебного плавания с элементами погружений и занывивания у детей с расстройствами аутистического спектра	214
5.4 Оценка эффективности иппотерапии у детей с расстройствами аутистического спектра	224
5.5 Оценка отдаленных клинических результатов санаторно-курортного лечения с применением проведенных комплексов лечения.....	234
5.6 Характеристика эффективности санаторно-курортного лечения с применением бальнеотерапии, гидрокинезотерапии и иппотерапии у детей с расстройствами аутистического спектра.....	237
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	246
ВЫВОДЫ	292
РЕКОМЕНДАЦИИ	297

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	
ИССЛЕДОВАНИЯ	301
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	302
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	304

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Одними из важных медицинских и социальных проблем в обществе являются расстройства аутистического спектра, так как они представляют наиболее распространенные нарушения психики и поведения детского возраста, а также считаются расстройствами с самым высоким уровнем инвалидизации в детской психиатрии (Frombonne E., 1999; Weissberg R.P. et al., 2003; Patel V. et al., 2007; Богдашина О.Б., 2013; Марценковский И.А., 2014; Demer J., 2014; Симашкова Н.В., 2015; Семина И.И. с соавт., 2019; Божкова Е.Д. с соавт., 2020). По данным ВОЗ свыше 20% всех детей и подростков планеты страдают от одного или нескольких психических и поведенческих нарушений. В течение последних десятилетий отмечается значительный рост зарегистрированной заболеваемости аутизмом, а эпидемиологические исследования демонстрируют показатели распространенности аутизма, как 1-2 случая на 1000 детского населения (Williams J.G., 2006; Newschaffer C.J., 2007; Elsabbagh M., 2012; Симашкова Н.В., 2013; Филиппова Н.В., 2015; Fombone E., 2021).

По мнению одних специалистов, увеличение количества детей с аутизмом во многом связано с улучшением диагностики, информированности врачей педиатров, детских психоневрологов и родителей о симптомах аутизма, с повышением в обществе сознания социально - экономических последствий этого заболевания, а также необходимостью ранней диагностики и лечения (Wazana A., 2007; Bishop D.V.M., 2008; Elsabbagh M., 2012; J. Demer, 2014). По мнению других специалистов, критерии постановки диагноза неоправданно расширены и расстройство аутистического спектра, как диагноз, может быть поставлен при любом расстройстве, в клинической картине которого обнаруживается аутистическая симптоматика (Каган В.Е., 2003; Shattuck P.T., 2006; Симашкова Н.В., 2015; Макаров И.В., 2018). Также, в настоящее время сложилась тенденция о более приемлемом диагнозе аутизма в

социуме, чем выставляемый ранее диагноз умственной отсталости и шизофрении (Elsabbagh M., 2012; Сухотина Н.К. с соавт. 2013; J. Demer, 2014; Северин А.П., 2021). Однако, многими исследованиями также показано, что несмотря на возможно завышенные цифры по распространению аутизма, данное заболевание имеет значительный рост с течением времени, который нельзя объяснить только расширением диагностических критериев и другими вышеперечисленными причинами (Grether J.K., 2009; Иванов М.В. с соавт., 2015).

Расстройства аутистического спектра представляют состояния, которые характеризуются нарушением в коммуникациях и взаимодействии различных сфер - вербальной и невербальной, повторяющимися движениями и стереотипным поведением, а также ограниченным кругом интересов. Мальчики страдают данным расстройством в четыре раза чаще, чем девочки (L. Wing, 1993; 2011; Башина В.М., 1999; Симашкова Н.В., 2013; Марценковский И.А., 2014; Семина И.И., 2019). До настоящего времени так и нет единого мнения по этиологии и патогенезу заболевания, но большая часть специалистов считает, что аутистические расстройства имеют генетические нарушения (Пашковский В.Э., 2013; Безгодова А.А., 2015; Юров И.Ю. с соавт., 2015; Zwaigenbaum L., 2018).

В исследованиях генетиков описана связь расстройств аутистического спектра с многочисленными мутациями в генах, кодирующих информацию о белках различных систем с нейромодуляторной и нейромедиаторной функциональной активностью, а также систем, отвечающих за взаимодействие и изменение нервных клеток в мозге, участвующих в регуляции генной экспрессии, в том числе и эпигенетической (Филиппова Н.В. с соавторами, 2013; Гречанина Е.Я., 2013; Willsey AJ. 2015).

Несмотря на высокий интерес к изучению расстройств аутистического спектра работ, исследующих особенности нейропротекции, адаптации, предупреждения либо ограничения реализации стресс-реакций очень мало. Остается совершенно

неизученным вопросом о взаимозависимости нейробиохимических нарушений с клинико-нейрофизиологическими показателями у детей с аутизмом.

А также, до настоящего времени не существует определенного метода, позволяющего вылечить пациентов с аутизмом, поэтому актуальным и успешным подходом в реабилитации детей с расстройствами аутистического спектра является принцип командной работы при согласованных действиях специалистов разных областей с участием членов семьи (Вендер П.А. с соавт., 1992; Симашкова Н.В., 2006; Марценковский И.А. с соавт., 2007; Никольская О.С., 2010). В связи с этим, санаторно-курортный этап является непрерывным звеном в лечении детей с расстройствами аутистического спектра, где объединены в комплексную работу медицинский, педагогический коллективы, а также члены «микросоциума». Однако, в структуре санаторно-курортного лечения при многообразии природных и преформированных физических факторов, недостаточен спектр дифференцированных методик, позволяющих врачу назначить в достаточном объеме эффективный комплекс лечения в соответствии с клинико-нейрофизиологическими особенностями пациентов. В многочисленных работах ученых нет обоснованных научными исследованиями медицинских рекомендаций к назначению индивидуальных программ комплексного санаторно-курортного лечения детей с расстройствами аутистического спектра.

Разработка дифференцированного подхода к комплексному санаторно-курортному лечению позволит добиться значительного улучшения качества социального функционирования детей, страдающих расстройствами аутистического спектра и инклюзии их в общество.

Разработанность темы исследования

Научными исследованиями достаточно широко представлены вопросы распространенности расстройств аутистического спектра, современной диагностики, а также медицинской и психолого-педагогической реабилитации данных пациентов

(Elsabbagh M., 2012; Марценковский И.А., 2014; Demer J., 2014; Симашкова Н.В. с соавт., 2013; Филиппова Н.В., 2017). Большое внимание ученых по-прежнему уделяется вопросам этиологии и патогенеза аутизма. В последние годы получено большое число доказательств о ведущей роли генетических факторов в формировании аутистического расстройства. Также, многими исследователями аутистические расстройства относят к нарушениям развития нервной системы с дисфункциональным формированием мозга и нейрональных связей (Филиппова Н.В. с соавт., 2013; Гречанина Е.Я., 2013; Юров И.Ю. с соавт., 2014, 2016). В созревании и функционировании нервной системы важную роль играют биологические системы (серотонинергическая, норадренергическая и др.), которые являются еще малоизученными у детей с расстройствами аутистического спектра (Горина А.С. с соавт., 2012; Ворсанова С.Г. с соавт., 2015, 2016).

Непрерывное взаимодействие нейромедиаторов и нейромодуляторов способствует развитию и созреванию мозговых структур в онтогенезе. Роль нейротрансмиттеров в выполнении трофической функции в нервной системе значительно преобладает в эмбриональном и раннем постнатальном периоде. Многие исследователи указывают на дисфункцию нейротрансмиттеров у детей с аутизмом (Колесниченко Л.С. с соавт., 2012; Филиппова Н.В. с соавт., 2013). Современные исследования демонстрируют существенную роль эпигенетической регуляции невральности активности, а ее нарушения при участии триггерных факторов занимают ведущее место в генезе аутизма (Glessner J. T. et al., 2009; Гречанина Е.Я., 2013; Юров И.Ю. с соавт., 2014).

Для противодействия развивающегося организма неблагоприятным внешним или внутренним факторам необходимо адекватное функционирование механизмов адаптации. Большинство из них обладают нейропротективным действием, препятствуют воздействию агрессивных факторов, способствуют активации репаративных процессов (Андреева Л.И., 2002; Franklin T. B., 2005; Dokladny K., 2013). Практически неизученными являются вопросы состояния нейропротективных,

нейротрофических, нейротрансмиттерных, стресс-лимитирующих факторов в зависимости от клинико-лабораторных особенностей детей с аутизмом, которые могут занимать существенную роль в патогенезе заболевания.

Вопросы санаторно-курортного лечения у детей достаточно широко освещены в источниках литературы, однако, реабилитация детей с психическими и поведенческими нарушениями на данном этапе лечения является мало изученной. В настоящее время у детей с расстройствами аутистического спектра используется симптоматический подход к назначению реабилитационных методов, при этом нет работ по исследованию их влияния на патогенетические и клинические особенности пациентов. При многообразии природных и преформированных физических факторов остается открытым вопрос об их рациональном, дифференцированном и эффективном применении у детей с расстройствами аутистического спектра. Работы о влиянии курсового санаторно-курортного лечения на патогенез расстройств аутистического спектра малочисленны. Требуется разработки вопрос показаний и противопоказаний для направления на санаторное лечение детей в том числе и с аутистическими расстройствами.

Цель исследования

Научное обоснование и разработка принципов дифференцированного подхода к комплексному санаторно-курортному лечению детей с расстройствами аутистического спектра на основе изучения клинико-патогенетических особенностей заболевания.

Задачи исследования

1. Оценить особенности и взаимосвязь нейротрансмиттерных, нейротрофических, нейропротективных, стресс-лимитирующих факторов и белка S100, влияющих на клинико-патогенетические механизмы заболевания, у детей с расстройствами аутистического спектра, направленных на санаторно-курортное

лечение в зависимости от тяжести заболевания и клинических проявлений, уровня гиперактивности, умственного развития и органического поражения головного мозга.

2. Определить влияние базисного санаторно-курортного лечения, а также базисного лечения с включением бальнеотерапии (йодобромные и бишофитовые ванны), гидрокинезотерапии (лечебное плавание по методике Н. Ж. Булгаковой с элементами погружения и фридайвинга), иппотерапии на клинико-патогенетические механизмы заболевания у детей с расстройствами аутистического спектра.

3. Обосновать принципы дифференцированного подхода к назначению санаторно-курортных комплексов в зависимости от состояния клинических, нейротрофических, нейротрансмиттерных, нейропротективных, стресс-лимитирующих проявлений у детей с расстройствами аутистического спектра.

4. Изучить отдаленные результаты и их стойкость после проведенных комплексов санаторно-курортного лечения у детей с расстройствами аутистического спектра.

5. Разработать дифференцированные комплексы санаторно-курортного лечения с включением бальнеотерапии, гидрокинезотерапии, иппотерапии с учетом их влияния на основные клинические проявления.

Научная новизна исследования

Впервые на этапе санаторно-курортного лечения с включением бальнеотерапии, гидрокинезотерапии и иппотерапии детям с расстройствами аутистического спектра дана комплексная оценка состояния и корреляционных взаимоотношений основных нейротрансмиттерных (серотонин, ГАБА, окситоцин, β -эндорфин), нейропротективных (NGF, BDNF), стресс-лимитирующих (Hsp27, Hsp70) факторов, маркера гипоксически-ишемического поражения нервной системы S100B в зависимости от тяжести и выраженности основных клинических симптомов заболевания.

Впервые показано, что в патогенезе нарушений у детей с расстройствами аутистического спектра ведущим механизмом является дисфункция нейротрофических, нейротрансмиттерных, стресс-лимитирующих факторов, оказывающих влияние на выраженность клинических симптомов заболевания.

Впервые установлено, что сниженная экспрессия серотонина, окситоцина и NGF у большинства детей с аутизмом является фактором развития заболевания и прогрессирования тяжести клинических симптомов.

Впервые выявлены особенности расстройств аутистического спектра в зависимости от выраженности клинической симптоматики, проявляющиеся в адекватно функционирующих механизмах стресс-лимитирующих (Hsp27, Hsp70), нейромодуляторных факторов (GABA, β -эндорфин) нейротрофина (BDNF) у детей со средней степенью заболевания, без выраженной гиперактивности и сохранным интеллектом, и нарушением функциональной активности и дисбалансе у детей с тяжелой степенью, выраженных симптомах гиперактивности, агрессии, фобиях, сниженном интеллекте.

Впервые установлено отсутствие четкой взаимосвязи нарушений нейротрофических, нейромедиаторных, стресс-лимитирующих факторов от выявления аномалий развития головного мозга или отсутствия таких изменений, исключая белок астроцитарной глии S100B, который был значительно повышен у детей с пороками развития головного мозга.

Впервые прослежена динамика показателей, характеризующих состояние нейротрансмиттерной, нейротрофической, стресс-лимитирующей систем, маркера поражения центральной нервной системы у детей с аутистическими расстройствами под влиянием базисного санаторного лечения, а также с включением методов бальнеотерапии, гидрокинезотерапии и иппотерапии.

Впервые изучена эффективность предложенных дифференцированных комплексов санаторно-курортного лечения детей с расстройствами аутистического

спектра и разработаны критерии дифференцированного назначения соответствующего лечебного комплекса.

Впервые доказано преимущество дифференцированной, в зависимости от тяжести заболевания, выраженности клинической симптоматики, когнитивных нарушений, нейробиохимических показателей комплексной санаторно-курортной программы у детей с расстройствами аутистического спектра, которая способствует регрессу клинической симптоматики, улучшению когнитивного функционирования, снижению нейротрансмиттерной дисфункции, повышению активности нейропротективных и стресс-лимитирующих систем.

Впервые проведенный анализ результатов по изучению стойкости полученных эффектов в течение года позволил обосновать необходимость проведения регулярных курсов санаторно-курортного лечения для достижения положительных результатов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результатом проведенного клинического исследования стали полученные данные о состоянии и особенностях функционирования нейротрансмиттерной, нейротрофической, нейропротективной, стресс-лимитирующей систем у детей с расстройствами аутистического спектра. Изучены основные закономерности, характеризующие корреляционные взаимоотношения нейробиохимических факторов с клиническими проявлениями, их роли в патогенезе заболевания.

Получены сведения о лечебных эффектах бальнеотерапии, гидрокинезотерапии, иппотерапии в санаторно-курортном комплексе лечения на клинические, нейропсихологические, биохимические показатели детей с расстройствами аутистического спектра.

Полученные данные послужили информационной базой для разработки новых, патогенетически и клинически обоснованных дифференцированных комплексов санаторно-курортного лечения детей с расстройствами аутистического спектра.

Высокая эффективность применения дифференцированных комплексов, позитивное восприятие методик детьми с расстройствами аутистического спектра, отсутствие побочных реакций позволяют рекомендовать включение бальнеотерапии, гидрокинезотерапии, иппотерапии не только в комплексе санаторно-курортного лечения, но и в лечебно-восстановительные программы в других детских лечебно-реабилитационных центрах.

В работу практического здравоохранения внедрены разработанные методические рекомендации для определения дифференцированных комплексов лечения в условиях детских санаториев с учетом клинико-патогенетических особенностей у детей с аутистическими расстройствами.

Доказана и научно обоснована целесообразность проведения дифференцированных курсов санаторно-курортного лечения для расширения социализации детей с расстройствами аутистического спектра, их инклюзии в активную социальную жизнь.

Методология и методы исследования

Основой для проведения исследований стали работы, как российских, так и зарубежных ученых по изучению эпидемиологических, этиологических, клинических, патофизиологических аспектов формирования расстройств аутистического спектра, механизмов влияния бальнеотерапии, гидрокинезотерапии, анималотерапии на центральную нервную систему, психическое и эмоциональное состояние детей, а также современных методов диагностики, лечения, коррекции, реабилитации пациентов с данными расстройствами. Основой настоящего исследования явился комплексный, преемственный, этапный, гуманистический, экологический подход восстановительного санаторного лечения детей с расстройствами аутистического спектра.

Исследование относилось к проспективному клиническому исследованию, в котором принимали участие 259 детей с расстройствами аутистического спектра,

(шифр согласно МКБ-10 F84), находившихся на этапе санаторно-курортного лечения в г. Евпатория. При поступлении детей в санаторий у всех родителей получено добровольное информированное согласие на проведение запланированных исследований. Всем детям, прибывшим на лечение по основному заболеванию и имеющим сопутствующие аутистические расстройства, до и после лечения проводилось обследование, включавшее сбор анамнеза, работу с медицинской документацией, анализ жалоб, консультации специалистов (педиатр, психиатр, невролог, дефектолог, логопед), психологическое тестирование (шкала CARS, тест Векслера), функциональное исследование электрической активности мозга - электроэнцефалография, лабораторные методы (исследование в сыворотке крови уровней серотонина, ГАВА, β -эндорфина, окситоцина, NGF, BDNF, белков теплового шока Hsp27 и Hsp70, глиального белка S100B). Изучена эффективность комплексов санаторно-курортного лечения с применением бальнеотерапии, гидрокинезотерапии, анималотерапии в зависимости от клинических, биохимических параметров с помощью современных методов статистической обработки, в соответствии с положениями Хельсинкской декларации (1964, с изменениями 2013).

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. У детей с расстройствами аутистического спектра имеется дисфункция нейротрансмиттерных, стресс-лимитирующих, нейротрофических систем, что оказывает влияние на тяжесть заболевания, выраженность клинической симптоматики и прогноз заболевания.

2. Особенности клинико-патогенетических механизмов у детей с расстройствами аутистического спектра при различной выраженности клинической симптоматики определяют необходимость к дифференцированному подходу в выборе методов санаторно-курортного лечения.

3. Различные природные и преформированные лечебные факторы оказывают разное воздействие на патогенетически значимые клинические и

биохимические показатели детей с расстройствами аутистического спектра, что необходимо учитывать при назначении комплексов санаторно-курортного лечения.

4. Дифференцированный подход к проведению комплексов санаторно-курортного лечения детей с расстройствами аутистического спектра обеспечивает достижение лечебного эффекта, что в значительной мере проявляется в улучшении социальных навыков, когнитивных функций, коммуникации детей с данной патологией.

5. Повторные курсы санаторно-курортного лечения детей с расстройствами аутистического спектра, учитывая стойкость достигнутого эффекта в условиях климатических курортов Черноморского побережья, способствует минимизации клинической симптоматики, улучшению социализации, обучаемости, интеграции и инклюзии детей с данным заболеванием в общество.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует специальности 3.1.33. «Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация». Диссертационная работа выполнена в общем плане комплексных научно-исследовательских тем ГБУЗ РК «Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации»: "Изучение новых аспектов механизмов действия физических факторов на патогенетические звенья посттравматических и органических заболеваний нервной систем у детей-инвалидов" и «Восстановительное лечение инвалидов детства с поражением нервной системы органического генеза на санаторно-курортном этапе».

В диссертационном исследовании проведен анализ механизмов воздействия различных методик санаторно-курортного лечения (базисного санаторно-курортного лечения, бальнеотерапии, гидрокинезотерапии, иппотерапии) на биохимические, клинические показатели у детей с расстройствами аутистического спектра, что

позволило разработать и обосновать дифференцированный клинико-патогенетический подход к назначению оптимальных комплексов лечения у исследованных больных. Изучены результаты проведенных дифференцированных комплексов санаторно-курортного лечения, доказана их высокая эффективность в определенных клинических группах и необходимость включения данной патологии в перечень заболеваний для направления на санаторное лечение, а также проведение повторных курсов лечения на курортах Крыма детям с расстройствами аутистического спектра. Разработаны рекомендации по применению методов бальнеотерапии, гидрокинезотерапии, иппотерапии в комплексе санаторно-курортного лечения у детей с расстройствами аутистического спектра в зависимости от клинико-биохимической картины заболевания. Разработаны показания и противопоказания для направления детей с аутизмом на санаторно-курортное лечение.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Подтверждением достоверности результатов исследования является репрезентативное количество наблюдений, объем функциональных и биохимических обследований. Выбранные статистические методы позволяют решить поставленные задачи, а выводы и рекомендации соответствуют логическим аргументам и являются глубоким анализом исследования. При проведении обследования пациентов использовалось оборудование и аппаратура, прошедшие метрологический контроль и имеющих соответствующие сертификаты. Фрагменты диссертационной работы опубликованы в рецензируемых журналах, замечания отсутствуют.

Диссертационное исследование прошло одобрение Локального этического комитета ГБУЗ РК «Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации». Диссертационная работа рассмотрена и рекомендована для подачи в специализированный диссертационный совет к защите на заседании Ученого совета ГБУЗ РК «Научно-исследовательский институт детской

курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации» (протокол №4 от 11.04.2023 года предварительного рассмотрения диссертации на заседании Ученого Совета института).

Материалы диссертации освещены на III конгрессе неврологов Урала (г. Екатеринбург, 2016); на научных конференциях для врачей Евпаторийского курорта «Acta Evpatorica» (г. Евпатория, 2017, 2018, 2019); на XVIII, XIX Конгрессах физиотерапевтов Республики Крым «Актуальные вопросы организации курортного дела, курортной политики, медицинской реабилитации и физиотерапии» (г. Евпатория, 2018, 2019); I Конгрессе с международным участием «Реабилитация – XXI век: традиции и инновации» (г. Санкт-Петербург, 2017); на научных конференциях с международным участием «Актуальные вопросы физиотерапии, курортологии и медицинской реабилитации» (г. Ялта, 2016, 2017, 2018, 2019); VI, VII, VIII, IX Междисциплинарных конференциях с международным участием «ДЦП и другие нарушения движения у детей» (г. Москва, 2016, 2017, 2018, 2019); на XIV Республиканской научно-практической конференции «Глауровские чтения». Вопросы медицинской реабилитации неврологических больных в Республике Крым: комплексная терапия и междисциплинарные подходы" (г. Евпатория, 2017); на I Научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в лечебно-реабилитационной практике» (г. Санкт-Петербург, 2017); на II, III, IV Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Актуальные вопросы медико-социальной и профессиональной реабилитации больных взрослого и детского возраста» (г. Евпатория, 2018, 2019, 2020); на Всероссийском форуме «Здравница 2019» (г. Алушта, 2019); на II, III Национальных Междисциплинарных конгрессах с международным участием «Физическая и реабилитационная медицина в педиатрии» (г. Москва, 2019, 2020).

По теме диссертации опубликованы 32 научные работы: 21 статья в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ, из них 4 в

международной базе SCOPUS, 2 патента, методические рекомендации и 11 тезисов в материалах конференций, заседаний, съездов и конгрессов.

Полученные результаты исследования включены в комплексы санаторно-курортного лечения детских санаториев: ГБУ РК «Санаторий для детей и детей с родителями «Смена», «Орленок», «Искра» г. Евпатория и ФГБУ «Евпаторийский военный детский клинический санаторий имени Е.П. Глинки» МО РФ, г. Евпатория.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно провела патентно-информационный поиск, проанализировала и обобщила специальную литературу, определила цели и задачи исследования, разработала дизайн исследования. Диссертантом проводился отбор и клиническое обследование пациентов, анкетирование и беседы с родителями, работа с медицинскими документами, проведение лабораторного исследования (забор крови, маркировка, хранение), назначение комплексов санаторно-курортного лечения. Автор самостоятельно анализировала полученные данные, провела их статистическую обработку, систематизировала и обобщила результаты. Автор принимала активное участие во внедрении основных положений диссертации в практику, занималась разработкой дифференцированного подхода к назначению природных и преформированных факторов, максимально эффективного их комбинирования в комплексах санаторного лечения. Подготовлены к публикации лично и в соавторстве рекомендации по применению данных комплексов лечения, тезисы и статьи по теме работы, методические рекомендации, а также обработку данных и написание автореферата и диссертации, принимала личное участие в конференциях.

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на 340 страницах, включает введение, основные главы исследования с подробным описанием обзора литературы, используемых материалов исследования, биохимических методов. В работе содержится 45 рисунков и 77 таблиц. Завершение и результаты работы отражены в заключении и выводах,

даны подробные рекомендации с перспективами дальнейшей разработки темы исследования. Список литературы представлен 349 источниками.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В течение нескольких последних лет в РФ отмечен стабильный рост числа детей-инвалидов, составляющий в абсолютных цифрах на 1.01.2020 - 687000 детей. Структура причин детской инвалидности в последние годы изменилась мало и заболевания психической сферы и нервной системы, расстройства психики и поведения также занимают второе место и составляют 28,7% [1-5]. В большом количестве случаев поражения нервной системы сочетаются с нарушением психики и поведения. По данным Patel V. et al. каждый пятый ребенок в мире имеет когнитивные, эмоциональные или поведенческие проблемы, а каждому восьмому может быть поставлен диагноз психических или поведенческих расстройств [3-7].

Психические расстройства, манифестирующие в детском возрасте, - тяжелое экономическое бремя для общества. Немалых финансовых затрат требует длительное медикаментозное лечение, медико-социальная реабилитация, специальное образование, опека инвалидов, не менее значительны косвенные убытки, связанные с ограничением социальной активности членов семьи больного ребенка. Поведенческие расстройства подросткового возраста существенно повышают уровень преступности, расходы на правоохранительную деятельность, ювенильную юстицию. Отдельные экономические исследования свидетельствуют, что профилактика и раннее лечение психических и поведенческих расстройств позволяют сократить финансовые затраты как общества в целом, так и учреждений здравоохранения [7-10].

Аутизм относится к числу наиболее распространенных расстройств психики и поведения детского возраста, а также к расстройствам с самым высоким уровнем инвалидизации в детской психиатрии [4, 7, 9].

1.1. Расстройства аутистического спектра – от исторического до современного взгляда на проблему

1.1.1 Историческое формирование взглядов на аутизм

По мнению ряда ученых, аутизм существует очень давно, сколько существует и человеческое общество. В каждой культуре можно найти истории о наивных эксцентричных людях со странным поведением и отсутствием здравого смысла. Биографические сведения о многих исторических личностях дают основание предполагать наличие у них аутистических нарушений. Так, А. Эйнштейн испытывал затруднения в общении, был чувствителен к прикосновениям, обладал незаурядным умом, но в то же время не всегда мог ясно излагать свои мысли, и учеба в школе давалась ему нелегко. У Исаака Ньютона также были черты аутизма, он был тихим человеком, неспособным вести светские беседы и повседневные разговоры. Он целиком отдавался работе и с трудом мог переключиться на что-то другое, ему было трудно заводить друзей и сохранять дружеские отношения, ему было важно ритуально выполнять намеченное, и лекцию он читал по расписанию, даже если аудитория отсутствовала [10].

Известно, что В. А. Моцарт не обладал богатой мимикой и часто совершал одни и те же движения руками и ногами. Слух В. А. Моцарта был очень чутким, различные громкие звуки причиняли ему боль, у него была повышенная возбудимость, резкие смены настроения и наличие эхололий [11]. Чарльз Дарвин, по мнению профессора Фитцджеральда, избегал людей и редко общался с ними лично, но часто писал письма [12]. По поводу Микеланджело доктор Аршад и профессор Фитцджеральд писали: «Его сосредоточенность на работе, необычный образ жизни, ограниченные интересы, плохие коммуникативные навыки и трудности с решением повседневных проблем, были признаками высокофункционального аутизма или синдрома Аспергера». У Микеланджело были навязчивые привычки, он любил повторять одни и те же

действия, а если следовать привычному распорядку не удавалось, это сильно его раздражало. Его считали странным, безэмоциональным, замкнутым и «живущим в своем собственном мире» [12]. Винсент Ван Гог, Ганс Христиан Андерсен и многие другие известные личности имели аутичные расстройства [12]. Безусловно, во всех случаях идет речь о высокофункциональном аутизме.

Впервые название "аутизм" стало использоваться швейцарским психиатром E. Bleuler, который предложил это название и описал симптом шизофрении с уходом пациента в свой внутренний мир, изоляцию от окружающих его людей и погружением в свои фантастические представления, отстраненные от внешнего мира [13]. В педиатрии понятие аутизм используется с момента отождествления детской шизофрении и шизоидии, а также сущности “пустого” аутизма [13-19].

Первое описание состояния было предпринято L. Kanner в 1943 г., наблюдавшееся у 11 детей, которое отличалось от когда-либо описанных ранее. L. Kanner выделил ранний детский аутизм в отдельный класс психических расстройств. Он выделял группу детей, у которых симптомы начинаются с первого года жизни ребенка и характеризуются крайне выраженной самоизоляцией. Уже в первой работе он приводил признаки детей с аутизмом: крайнее аутистическое одиночество (отсутствие отношений с людьми, раннее проявление отреченной реакции на контакт со взрослыми); стремление к постоянству и неприятие любых изменений обстановки и жизненных привычек; механическая память в виде способности запоминать большое количество ненужной информации, что не соответствует снижению интеллекта, проявляющемуся в других областях; а также гиперчувствительность к сенсорным воздействиям - эхолалии; ограниченность репертуара спонтанной активности; хорошие когнитивные задатки; высокообразованные семьи [20-23]. Однако, в более поздние годы только первые два признака из всех перечисленных были выделены в качестве основных. Все другие симптомы он рассматривал как вторичные и обусловленные, например, ослаблением коммуникации, или как стереотипии - неспецифические симптомы для аутизма [24, 25].

Независимо от работ L. Kanner, австрийский психотерапевт Н. Asperger в 1944 году опубликовал диссертационную работу, посвященную «аутистической психопатии» у 4 мальчиков [14, 26], а в 1981 году L. Wing для данного типа аутистических расстройств ввела термин «синдром Аспергера» [27]. Н. Asperger отмечены специфические проблемы в развитии социальности в группе мальчиков, страдающих одним и тем же расстройством: отмечены внешние проявления заболевания, такие, как отсутствие зрительного контакта, бедность мимики и жестов, неестественная речь, не обращенная к окружающим, неловкость движений, а также внутренние проявления - измененный интеллект с особым нарушением внимания, как впечатление "увлеченных внутренним миром" или "творческого отношения к языку", а в обществе с другими людьми - "ограниченность отношений", "аутистические агрессивные действия" и "негативистические реакции». Выявлены исследователями у данных пациентов чувства и предпочтения такие, как исключительный эгоцентризм с отсутствием правил поведения в социуме, они "не учитывают внешние требования и запреты"; отсутствием у них чувства личной и общественной дистанции, чувства юмора и сострадания, а также способности испытывать удовольствие. Н. Asperger считал, что "аутистическая психопатия" имеет генетическое происхождение, наблюдая более 200 случаев болезни, он регистрировал в семье близких родственников пациента более или менее выраженные нарушения взаимодействия, причем чаще по мужской линии, особенно, если социальная динамика поведения и взаимодействия в семье при данном расстройстве нарушена тогда, когда врач выявляет явную умственную отсталость. А катамнез отмечен ученым как благоприятным только при хороших условиях социума и жизнедеятельности, а также при возможности постоянного и непрерывного совершенствования в случаях с "достаточно высоким уровнем интеллекта" [14, 26].

L. Kanner и Н. Asperger в своих выводах выдвигают аналогичные определения и симптомы заболевания, при том, что они даже знали о работах друг друга. Однако, наличие расхождений в клинических описаниях по ряду симптомов (моторные

способности и координация, способность детей к обучению) свидетельствуют, что исследователи описали два разных синдрома, содержащие нарушение социального взаимодействия и нарушение интеллекта [15, 16, 20, 21, 28].

В последующие годы происходило изучение, уточнение и дополнение критериев синдрома. Большой вклад внесли В. Bettelheim, R. Rutter, исключая одни симптомы и определяя опорные признаки аутизма [29-32]. L. Wing в 1976 году выделила основные признаки аутизма, проявляющиеся в проблемах обобщения материала, символизации, в буквальности, одноплановости понимания событий [33]. Е. Ornitz в 1978 году предложил внести в основные симптомы аутизма специфическую реакцию на сенсорный раздражитель (игнорирование, болезненная реакция, очарованность сенсорными впечатлениями) [34].

В настоящее время большинство специалистов предпочитают термин "расстройства аутистического спектра», удачно предложенный L. Wing в 1993 году [35, 36].

Разные способы систематизации и классификации расстройств аутистического спектра, относящихся к общим расстройствам развития, претерпевали изменения, как и сам процесс понимания данной проблемы.

L. Wing различал аутизм по типологии и обозначал, как «пассивный», «отчуждённый» или «активный, но странный» [37]. N. Naruse подразделял аутизм по общему уровню нарушения функционирования на три группы: низкий подтип, средний или высокий [38].

В России в 1997 году НЦПЗ РАМН была разработана классификация, в которой были выделены детский эндогенный аутизм, детский аутизм процессуальный, отдельно - синдром Аспергера, а также аутистически подобные синдромы при различных заболеваниях ребенка, таких, как органическое поражение нервной системы, хромосомные или обменные заболевания, синдром Ретта и аутизм невыясненного генеза. Данная классификация может быть затруднена в практическом применении для врача, так как включает генез расстройств [15, 39].

На территории Российской Федерации приказом министерства здравоохранения № 170 в 1997 году было введено действие МКБ-10, которая является общепринятой классификацией для кодирования медицинских диагнозов и используется большинством стран мира. В данной классификации акцент ставится не на генез заболевания, а на четко установленные диагностические критерии для каждой нозологии. В соответствии с МКБ 10, аутизм и аутистические расстройства включены в V класс – «Психические расстройства и расстройства поведения». Блок F84 (F84.0- F84.9) – «Общие расстройства психологического развития» включают нарушения, которые и являются, собственно, расстройствами аутистического спектра. Это группа нарушений характеризуется общими характерными чертами: качественными отклонениями в социальных взаимодействиях, коммуникабельности, ограниченными, стереотипными, повторяющимися интересами и действиями [39-45].

В блок F84 входят следующие наиболее распространенные нозологии: детский аутизм (F84.0); атипичный аутизм (F84.1); синдром Ретта (F84.2); другое дезинтегративное расстройство детского возраста (F84.3); гиперактивное расстройство, сочетающееся с умственной отсталостью и стереотипными движениями (F84.4); синдром Аспергера (F84.5); другие общие расстройства развития (F84.8) и общие расстройства развития неуточненные (F84.9) [42, 43, 46].

Данную группу расстройств, включающих многообразие клинических проявлений блока F84, действительно можно рассматривать как спектр аутистических нарушений. С одной стороны, это классические больные, описанные L. Kanner, которым характерно отсутствие речи, стереотипное поведение, наличие минимальных социальных навыков. И с другой стороны, можно сказать, противоположной классическому аутизму, высокофункциональные состояния, называемые первазивными нарушениями развития, при которых, несмотря на некоторую недостаточность социальных навыков и качества общения, функционирование больных происходит на высоком уровне [47].

Еще одна из классификаций, не используемая в нашей стране и разработанная Американской психиатрической ассоциацией (American Psychiatric Association (APA), вклад которой в изучение РАС очень значителен. Это американская классификация болезней является международным руководством по психическим расстройствам для точной диагностики и статистической обработки данных расстройств (DSM - Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders). Один из видов этой патологии - аутизм квалифицировался в DSM I еще в 1952 году как «шизофреническая реакция детского типа», а уже в 1968 году DSM II аутистические симптомы представлялись в описании «реакции ухода в детство», в 1980 года впервые появилась рубрика «аутистические расстройства», в DSM IV 1994 года расстройства аутистического спектра отнесены к «первазивным расстройствам развития» (Pervasive Developmental Disorders) и для данного пересмотра было сделано максимально, чтобы DSM во многих позициях перекликалась с МКБ-10 [16, 48-51].

18 мая 2013 года была опубликована DSM-5, заменив DSM-IV-TR 2000 года. С пятого издания ассоциацией решено использовать арабскую цифру в наименовании руководства. Именно новые исследования и достижения в психиатрии и нейронауке позволили внести изменения в DSM-5. Однако, что касается первазивных расстройств развития, если в DSM-IV были отдельные рубрики - аутистическое расстройство, детское дезинтегративное расстройство, неспецифическое первазивное нарушение развития, синдром Аспергера, то в DSM-5 они были объединены в единое расстройство аутистического спектра. Это предложение было поддержано экспертами, поскольку не оказалось убедительных доказательств в необходимости дальнейшего деления данных расстройств. В DSM-5 все аутичные состояния отнесены в одну рубрику, а нарушение речи, интеллекта, сопутствующие соматические заболевания определяются и дополняются по спецификаторам. Таким образом, если по критериям DSM-IV ребенку выставили синдром Аспергера, то используя DSM-5 будет выставлен диагноз РАС и добавлены такие уточнения, как «без интеллектуального снижения» и «без структурных изменений речи» [52-56].

Таким образом, исключая из DSM-5 отдельные формы заболевания, данная классификация упрощает постановку диагноза. В целом, наблюдается расширение диагностических возможностей для уточнения диагноза и большинство детей, имеющих выраженный дефицит как социальных навыков, так и социального взаимодействия в обществе будут рассматриваться для включения их в группу расстройств аутистического спектра, а затем будут оценены в соответствии с уровнем тяжести их социальных нарушений. Трудно не признать, что эти изменения логически вытекают из того, что терапия детей с РАС очень похожа [57].

Отечественными и зарубежными психиатрами, неврологами, психологами многие проблемы детского аутизма хорошо изучены, однако, по-прежнему остаются вопросы по этиологии, диагностике, немедикаментозному лечению и реабилитации детей, страдающих РАС.

В течение последних десятилетий отмечается рост зарегистрированной заболеваемости РАС, что позволяет говорить об эпидемии этого психического расстройства. Многие специалисты встречаются со сложностью в диагностике при разграничении аутизма с умственной отсталостью, расстройствами личности, шизофренией. Безусловно, максимально ранняя постановка правильного диагноза позволит добиться улучшения качества жизни больных с РАС. Тем не менее, данные нарушения остаются неизлечимыми, и многие из больных нуждаются в специальной социальной поддержке и лечении на протяжении всей жизни.

1.1.2 Эпидемиология расстройств аутистического спектра

В эпидемиологических исследованиях, проведенных в последние тридцать лет, отмечено увеличение распространенности РАС среди детского населения во всем мире [16, 58-62].

Оценка распространенности аутизма, по мнению Williams J.G., Higgins J.P., Braune С.Е. не однозначна, и во многом зависит от критериев диагностики и возраста

пациентов при обследовании, а данные о распространенности аутистических расстройств в странах Европы, Америки, Азии, Африки крайне неоднородны [63-65].

J. Demer, профессор кафедры детской психиатрии медицинского университета SUNY Upstate считает, что заболеваемость аутизмом увеличивается прежде всего потому, что улучшается диагностика и осведомленность как врачей общей практики, так и родственников пациентов, которые получают много информации о симптомах РАС. Большое значение для общества имеет более раннее выявление детей с аутизмом, их социализация, а также расширение реабилитационных программ. С другой стороны, высказывается мнение, что еще 20-30 лет назад широко использовался диагноз умственной отсталости, даже если у многих детей наблюдались также и симптомы аутизма, а в последние годы у таких пациентов скорее всего будет диагностирован РАС, а умственную отсталость будут квалифицировать как коморбидное состояние. Такая тенденция в диагностике скорее всего сложилась в результате настояния родственников пациентов и общественных организаций для уменьшения обременения детей и их семей диагнозом умственной отсталости, так как диагноз аутизма для родителей и общества является более предпочтительным [16, 57, 59, 66-70].

Схожее мнение высказано исследователем Paul Shattuck из университета штата Висконсин, который отметил: «многие дети, которых сейчас относят к категории аутистов, вероятно, были бы отнесены к категории умственно отсталых, если бы им поставили диагноз 10 лет назад, а не сегодня» [71].

Современными эпидемиологическими данными распространенность аутизма определяется как 1–2 случая на 1000 детского населения и РАС – 6 случаев на 1000 детей, составляя, в среднем 1% [60, 62, 72, 73]. Если в 1943 г. после опубликования L. Kanner оригинальной статьи, аутизм относился к очень редким заболеваниям с распространенностью 2-4 случая на 10000 детского населения, то в 1966 г. показатель увеличился до 4-5 случаев на 10000 детей, а исследования, проведенные в 2000 г., обнаружили возрастание числа случаев аутизма среди пяти-семилетних детей - от 5

до 26 случаев на 10000 и в 2010 г. в США и странах Евросоюза их число достигло 100 случаев на 10000 детского населения [60-67, 72-78]. По последним данным, распространенность аутизма во всем мире увеличивается на 14% в год. Большинство исследований показано, что среди больных РАС преобладают лица мужского пола, а соотношение детей мужского и женского пола составляет 4,3:1 [18, 20, 58, 60, 77, 79].

Если сравнить статистические данные за определенный период по распространенности РАС в странах, где ведется мониторинг этих показателей, то увидим, что они приблизительно одинаковы.

Наиболее регулярно статистические исследования проводятся в США. Так, по данным на 1996 г., основанных на скрининге детей 5-10 лет штата Джорджия, распространенность РАС была 3,4 на 1000 детского населения, а соотношения мальчиков к девочкам было 4:1. Из обследованных детей 68% имели когнитивные нарушения [80]. В США меры эпиднадзора показали, что возраст 8 лет является разумным возрастным индексом, с помощью которого можно контролировать распространенность пика РАС. Распространенность аутизма у 8-летних детей оценивалась путем систематического ретроспективного анализа оценочных записей на нескольких сайтах, участвующих в сети мониторинга аутизма. Так, распространенность РАС в 2002 г. на 1000 детей в возрасте 8 лет, в среднем, составила 6,6, а соотношение полов варьировало от 3,4 до 6,5 мальчиков к 1,0 девочке [81-83]. Результаты 2006 г. показали, что среди 8-летних детей распространенность РАС, в среднем, достигла 9,0 на 1000 детей, а соотношение полов было в пределах от 3,2 до 7,6 мальчиков к 1,0 девочке. Средняя распространенность РАС, выявленная среди детей в возрасте 8 лет, увеличилась на 57% с 2002 до 2006 гг. [84]. Аналогичные исследования, проведенные в 2008 г. показали увеличение РАС среди детей 8 лет до 11,3 на 1000 детского населения, что было на 23% больше, чем в 2006 г [85]. Далее, в 2012 г. распространенность РАС среди детей 8 лет в США возросла до 14,6 на 1000 детей [86], а в 2014 г. эти цифры достигли 16,8 на 1000 детей, причем 31% детей имели разной степени умственную отсталость, у 25% интеллект был в пограничных

значениях и 44% имели показатели в пределах нормы [87]. Таким образом, если в 2002 г. из 8-летних детей был 1 ребенок с РАС на 152 здоровых детей, то в 2014 г. эта цифра достигла 1:59 [81-89].

Результаты эпидемиологического исследования, проведенного в 1986 г. в Канаде показали, что РАС имели распространение 10 на 10000 детей и соотношение полов было 2,5:1,0 (мальчики и девочки, соответственно) [90], а исследования, проведенные в детской больнице Монреаля (Канада) в 2003–2004 учебном году, определили, что уровень распространенности составил 0,68 % (или 1:147) [91].

В Великобритании распространенность РАС у детей (возраст 5 - 11 лет) в Кембриджшире на 31 декабря 1999 г. составила 57 детей на 10000 (5,7 на 1000) и соотношение полов было 4:1 (мальчики: девочки) [92, 93]. Ретроспективные исследования в Кенте, Великобритания, проведенные в октябре 2000 г., охватывающие рожденных 1991-1992 гг. показали, что распространенность детского аутизма была 23,7, синдрома Аспергера – 11,8 и РАС – 47,3 на 10000 детей, а соотношение полов было 6:1 (мальчики и девочки, соответственно) [94]. После пятикратного увеличения ежегодных показателей заболеваемости аутизмом в 1990-х годах в Великобритании уровень заболеваемости и распространенности у 8-летних детей достиг плато в начале 2000-х годов и оставался стабильным до 2010 г. [95]. В 2006 г., проведено исследование пятидесяти семи тысяч детей, возраст которых составил от 9 до 10 лет, показало, что распространенность детского аутизма была 3,89 на 1000 и РАС -11,61 на 1000 [96], а в исследованиях 2009 г. в том же Кембриджшире по данным регистра the Special Educational Needs (SEN) у детей 5-9 лет показатель распространенности составил 157 на 10000 (15,7 на 1000), включая ранее недиагностированные случаи. Распространенность аутизма в Великобритании составляет 1%, что совпадает с общемировой тенденцией [95, 97].

Исследования, проведенные в 80-х годах во Франции, продемонстрировали, что среди детей, средний возраст - 5,5-6,9 лет, с аутизмом было 4,9 на 10000 детей, соотношение мальчиков и девочек было 2,1:1,0, соответственно. Исследователи

отмечали, что две трети детей были умственно отсталыми и у 22% была эпилепсия [98]. Во Франции в департаменте Рона, исследования, проведенные в 1986 г. показали, что распространенность детского аутизма в группе детей от 5 до 10 лет была 10,8 на 10000 детского населения, при использовании широких диагностических критериев и распространенность снижалась до 5,1 на 10000 при использовании другого набора критериев, аналогичного DSM-III [99]. Более масштабные исследования, охватывающие детей, рожденных с 1976 по 1985 гг., средний возраст которых составил 11,6 лет, продемонстрировали распространенность детского аутизма 5,35 на 10000 и 16,3 на 10000, если учитывать другие нарушения развития (1,1% - туберозный склероз, 2,9% - хромосомные аномалии, включая синдром Мартина-Белл, 2,9% - ДЦП, 4,6% - сенсорные нарушения, 0,6% - нейрофиброматоз, 0,6% - врожденная краснуха и 1,7% - синдром Дауна) [100]. В 2003 г. Французский Институт Здоровья и Медицинских Исследований (INSERM) подал данные по распространенности аутизма, как 9 случаев на 10000 и РАС - 27 на 10000 детей [101]. В 2012 г. Национальное Министерство здравоохранения страны определило распространенность аутизма как 60 случаев на 10000 детского населения (1 из 150) [102].

Исследования, опубликованные в 1986 г., охватившие выборку детей до 10 лет в некоторых районах Швеции показал, что распространенность РАС составляла 6,6 на 10000 и из обследованных детей 90% были с интеллектом ниже возрастной нормы [103]. Публикации 1998 г., касающиеся Норвежской популяции, продемонстрировали, что среди детей от 3 до 14 лет РАС отмечались в 4-5 случаях на 10000 с большинством детей, имеющих умственную отсталость [104]. Исследования 2009 г. продемонстрировали значительное возрастание случаев РАС с 0,21 % до 0,87 %, а в 2008 г. из всех детей до восемнадцати лет высокофункциональный аутизм составлял 0,35% [58, 105]. Исследования, опубликованные в 2000 г. в Финляндии, показали, что среди детей от 15 до совершеннолетия РАС выявлялись в 6,1 случаях на 10000 детей, в то время как в группе от 5 до 7 лет, где уже стали использоваться критерии МКБ-10

и DSM-IV эти показатели возросли до 20,7 на 10000 детей и из них до 50% детей были с интеллектом выше среднего [106]. В Дании распространенность аутизма среди детей 2-4 лет составила в 1990 г. около 0,5 случаев на 10000 детей и около 4,5 на 10000 в 2000 г. [107, 108].

В Японии в 1988 г. были опубликованы результаты исследований, охвативших детей, рожденных с 1972 по 1978 гг., при диагностике которых были использованы критерии DSM-III, которые продемонстрировали, что распространенность РАС составила 13,9 на 10000 детей [109]. В исследовании, проведенном в 2005 г. в городе Йокогама (Япония) было обнаружено, что заболеваемость РАС среди 7-летних детей, рожденных с 1988 по 1996 гг., составила 48 случаев на 10000 в 1989 г. и 86 на 10000 в 1990 г. [110].

Исследование, проведенное в 2009 г. в Израиле, по анализу карт Национального института страхования Израиля с 1972 по 2004 гг. для всех детей с диагнозом РАС, показало, что ежегодная заболеваемость детей с диагнозом РАС, выросла с 1,2 в 1985 г. до 190,0 на 1 миллион в 2004 г.. Ученые отмечают, что необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, достоверны ли эти цифры по распространенности аутистических расстройств или это следствие изменения диагностических критериев и социальные стигмы [111].

В России в 1999 г. частота распространенности аутизма составляла 26 случаев на 10000 детского населения (1:385) [15, 58]. Однако, итоги акции социальный заказ «Статистика 2010–2011» показали, что полученные статистические данные о распространенности РАС являются недостаточно полными, так как отсутствуют утвержденные принципы статистического учета этих детей [58, 61]. В связи с этим, данные о частоте встречаемости аутизма в России и в зарубежных странах значительно расходятся.

Проведенное исследование по распространенности РАС, используя статистические данные по г. Москве за период с 1986 по 2010 гг. показало, что в России также отмечается рост заболеваемости среди детей, и в большей мере это

связано с увеличением атипичных форм, а также с перераспределением диагнозов «шизофрения» и «умственная отсталость» в пользу аутизма [58, 62, 112]. В России в 2018 г. по статистическим данным Минздрава РФ диагноз РАС имели более 31685 детей, составляя 0,1% всего детского населения.

Таким образом, по проведенному анализу распространенности аутизма в странах, где относительно стабильно осуществляется мониторинг данного расстройства, либо странах с небольшим числом жителей, что дает возможность охватить обследованием все детское население страны, мы видим значительное увеличение зарегистрированной заболеваемости в несколько раз. Однако, анализируя статистические данные, нужно отметить, что в годы, когда использовались для диагностики критерии до введения DSM-IV, показатели распространенности аутизма были значительно меньше. Кроме этого, в эти же годы в клинической характеристике пациентов дается большой процент детей, имеющих умственную отсталость (около половины и выше), а также, имеющих большой процент эпилепсии, как коморбидного состояния. В дальнейшем, с введением диагностических критериев DSM-IV (1994 г.) и DSM-IV-TR (2000 г.), цифры распространенности РАС значительно увеличивались. По отчетам, охватывающим эти годы видно, что детей с РАС и умственной отсталостью становится все меньше, а число детей с РАС, имеющих нормальный интеллект приближается к половине исследуемых. Также, уменьшается процент коморбидной эпилепсии и снижается возраст детей, при котором установлен диагноз РАС.

Следовательно, и по анализу литературных источников, и по мнению специалистов, изучающих данное расстройство, можно отметить, что стремительный рост заболеваемости РАС во многом обусловлен значительным расширением диагностических критериев постановки диагноза, большей осведомленностью общества и профессионалов о данной проблеме, более ранней возрастной диагностике данного заболевания, а также, социальной стигматизации общества в отношении умственной отсталости и более приемлемом отношении к диагнозу аутизм [58, 66, 67,

112-113]. Однако, многими исследованиями также показано, что несмотря, на возможно и завышенные цифры по распространению аутизма, данное заболевание имеет значительный рост с течением времени, который нельзя можно объяснить расширением диагностических критериев и другими вышеперечисленными причинами [58, 114].

Таким образом, расстройства аутистического спектра начинаются в раннем детстве, имеют высокую степень инвалидизации, занимают большую статью расходов государства, оказывают весомую психологическую нагрузку на семьи, однако, единого мнения по эпидемиологической ситуации как в России, так и в зарубежных странах нет, что требует продолжения изучения данного вопроса.

1.1.3 Современные аспекты факторов риска, этиологии и патогенеза расстройств аутистического спектра

Надежды специалистов возлагаются на разработку методов эффективной профилактики расстройства, что во многом связано с устранением или ослаблением влияния факторов риска. На основании принципов доказательной медицины выделены наиболее значимые факторы риска РАС, из которых особое место занимают наличие в семье у родственников психических или поведенческих расстройств, сиблингов с аутизмом, 40-летний и старше возраст родителей, вес новорожденного менее 2500 г, гестационный возраст менее 35 недель, использование в раннем лечении ребенка реанимационных пособий, мужской пол ребенка, угроза аборта [115-120]. Ряд исследований продемонстрировали, что увеличение возраста матери и отца ребенка на каждые 10 лет значимо повышают риск возникновения РАС [120-125].

Выявлено увеличение риска заболевания РАС в два раза у детей, матери которых применяли СИОЗС (препараты селективных ингибиторов обратного захвата серотонина) в течение года до родов, и в три раза – при приеме СИОЗС во время первого триместра беременности [126].

Материнские внутриутробные инфекции являются важным фактором риска развития аутизма. Таким образом, госпитализация матери во время первых трех месяцев беременности по поводу вирусных заболеваний, а на более поздних сроках – с бактериальными поражениями связана с рисками развития РАС [125, 127], что вероятно связано с аутоиммунными повреждениями бактериальной флоры желудочно-кишечного тракта, нарушениями в нервной системе и геноме плода. Также отмечено, что инфекционные заболевания кожных покровов и мочеполовой системы у матерей повышают риск развития аутизма у ребенка [127, 128].

К мутагенным факторам могут быть отнесены и экологические проблемы, в том числе и токсические вещества окружающей среды, которые повышают риск развития РАС (тяжелые металлы, пестициды и другие вещества) [129 -132].

Многими учеными и прессой была указана связь между вакцинацией и РАС, а причиной такого мнения во многом явилось совпадение проведения активной вакцинации с первичными проявлениями симптомов аутизма. Некоторые ученые предполагают, что вакцинация многократно повышает нагрузку на иммунную систему, что способствует развитию расстройства. По мнению других специалистов, развитие РАС провоцирует наличие в некоторых вакцинах ртутьсодержащих консервантов [129, 130, 132-133]. Рядом институтов были проведены более десятка исследований, направленных на выявление связи иммунизации и начала РАС после чего ученые пришли к выводам, что нет доказательств, что какая-либо вакцина приводит к увеличению случаев аутизма [135-137].

Этиология расстройств аутистического спектра довольно сложна и не может определяться единственной причиной. Большинство современных исследователей считают, что РАС отличаются генетическим полиморфизмом [138]. Развивающаяся научная генетика внесла основной вклад в развитие представлений о том, что РАС представляют собой множество полимодальных и различных по этиологии форм, с объединяющим сходством которых являются фенотипические проявления поведения и высших корковых функций ребенка [138, 139]. Работы, проведенные в

Американском Колледже, показали, что 40 % случаев аутизма связаны с генетическими нарушениями [140]. В последние годы при РАС выявлены десятки генов-кандидатов и несколько сотен хромосомных аномалий [141 - 143].

Среди генетических причин аутизма более 10% случаев занимает геномная патология в виде микроскопических и субмикроскопических аномалий хромосом (изменения генома размером более 0,5 млн пн), а в 10-25% случаях заболевание может быть связано с вариациями числа копий последовательности ДНК (CNV – copy number variations, вызванные изменением генома размером от 1 тыс пн до 0,5 млн пн) [142-145].

В работах Юрова И.Ю., Ворсановой С.Г. и соавторов показано, что хромосомные и геномные аномалии, затрагивающие участки ДНК более 0,5 млн пн, были выявлены в 51 (25,5%) из 200 случаев и представляли собой в основном делеции и дупликации. Более ранними исследованиями показано, что среди детей с аутизмом в 2–10% выявляются микроскопически видимые хромосомные аномалии и в более 10% отмечаются субмикроскопические геномные вариации [142-144]. В половых клетках с возрастом нарастает риск возникновения CNV, что и способствует при увеличении возраста отца и матери повышению риска рождения ребенка с аутизмом. Так, исследования CNV у здоровых детей и с расстройствами аутистического спектра выявили ряд изменений в генах, кодирующих адгезию нейронов [144]. CNV размером менее 0,5 млн пн были обнаружены практически у всех детей и практически все затронутые гены были ранее ассоциированы с аутизмом и/или умственной отсталостью [139, 143], но патогенная роль этих CNV остается пока неопределенной. В настоящее время выявлено более 61 гена и 700 генетических локусов, потенциально ассоциированных с РАС.

Исследования С.Г. Ворсановой с соавторами показали, что у детей с аутизмом и их матерей повышается частота хромосомного гетероморфизма [143]. Хромосомные аномалии при аутизме удалось выявить в 10–14 % случаях, а гетероморфизм хромосом у 50 % детей, а также их матерей [144].

В работах последних лет исследователи стараются определить гены-кандидаты данного расстройства и геномные сети, оказывающие непосредственное влияние на функционирование мозга и вызывающие предрасположенность к аутизму [145-150]. Некоторые из них участвуют в процессах регуляции транскрипционной активности и сохранении стабильности генома, влияя на развитие головного мозга в эмбриональном периоде [151 - 153].

В последние годы большой интерес ученых вызывает изучение влияния эпигенетических факторов в генезе аутизма. Влияя на экспрессию генов и не нарушая структуру геномной ДНК, экзогенные и эндогенные воздействия могут способствовать развитию данного расстройства [154].

Аутизм также рассматривается как следствие аномального развития центральной нервной системы. Исследования головного мозга детей с аутистическими расстройствами показали изменения в анатомическом строении разных структур, таких, как мозжечок, мозолистое тело или их соотношения, приводящие к увеличению желудочков мозга и изменению соотношения структур и отделов мозга [155, 157]. С 2007 г. начали активно проводиться исследования по изучению раннего развития головного мозга. Так, были получены важные результаты, устанавливающие анатомические, химические различия между пациентами с аутизмом и здоровыми детьми в строении большого числа мозговых структур [157].

Исследования иммунного профиля детей с аутизмом продемонстрировали наличие многочисленных нарушений клеточного иммунитета, из которых наиболее часто встречались нарушения активации Т-клеток, снижение относительного количества хелперных лимфоцитов, низкий коэффициент соотношения хелперов к супрессорам [158]. Для аутичных детей также характерно повышение уровня экскреции α -интерферона и нативного неоптерина (маркер клеточной активации иммунитета) в плазме, которые могут повлиять на рост, активацию и пролиферацию клеток [159 - 161]. Также, среди детей с аутизмом широко распространены

аллергические заболевания, что может быть объяснено повышенной продукцией у них эозинофилов и базофилов [160, 162, 163].

Рядом исследований, проведенных под руководством Reichelt K.L. et al. было установлено, что в моче многих пациентов с аутизмом значительно повышен опиоидный пептид бета-казоморфин-7 (БКМ-7), который выделяется при расщеплении белка бета-казеина А1, содержащегося в коровьем молоке [164]. Нашими учеными Соколовым О. с соавторами было подтверждено, что у детей с аутизмом в анализе мочи уровень БКМ-7 значительно превышал его содержание у здоровых сверстников, а также, выявлена зависимость тяжести и выраженности аутизма от уровня экскреции БКМ-7 [165, 166].

Многочисленные исследования ученых генетиков выявили и показали связь аутистических расстройств с генными мутациями в информационных локациях нейромедиаторов, нейромодуляторов и белков, отвечающих за реакции между нервными клетками и транспорт нейротрансмиттеров в ранний период формирования головного мозга [167].

Главной системой при созревании и развитии деятельности функциональной нервной системы считаются нейробиологические системы, например, дофаминергическая или серотонинергическая, взаимодействие которых включается в нейротрансмиттерные обменные онтогенетические процессы, способствующие развитию и формированию нервной системы человека. Ведущая роль нейротрансмиттеров определяет нейротрофическую функцию в развитии и защите нервной системы и преобладает над нейрометаболической и нейромедиаторной, что имеет огромное значение в период развития мозга [155, 157, 167].

Важным нейромедиатором головного мозга, который обладает ингибирующим действием, является гамма-аминомасляная кислота [168-174]. Образуюсь из возбуждающего нейромедиатора глутамата, ГАМК вызывает снижение активности в головном мозге [173]. Многими научными работами показано, что при аутизме уровень глутамата значительно повышен, что связано со снижением активности

фермента, ограничивающего синтез глутамата. Таким образом, нарушается процесс образования ГАМК, происходит избыточное накопление глутамата, который является эксайтотоксичным и способствует развитию нейродегенеративных процессов в нервной системе [174].

Ряд исследователей, изучавших структурные нарушения головного мозга при аутизме, зафиксировали в клетках Пуркинье мозжечка нарушения ГАМК-ергической передачи. Эти данные позволили ученым предположить, что ГАМК является важным посредником в формировании в том числе и избегающего поведения у детей с аутизмом [173, 174].

Важным механизмом в появлении очага эпилептической активности в головном мозге является нарушение баланса между нейромедиаторами, оказывающими тормозное (ГАМК) или возбуждающее действие (аспаратат, глутамат). Очаг эпилептогенеза может быть обусловлен нарушением структуры головного мозга или взаимодействием между нейронами и синапсами в мозговой ткани, а также нарушением обмена в метаболических процессах. Устойчивый потенциал деполяризации или нарастание процессов возбуждения нейронов обусловлено снижением возможного контроля со стороны ГАМК над электролитным равновесием, поэтому многие лекарства для лечения эпилепсии и пароксизмальных состояний патогенетически оказывают влияние на ГАМК-ергическую систему головного мозга, выравнивая и приводя в соответствие между нейромедиаторами возбуждающего и тормозного действия [175-177].

Важной модулирующей системой головного мозга, выполняющей многообразные физиологические функции, является серотонинергическая система. В детском возрасте, в периоды формирования и развития нервной системы серотонинергические нейроны способствуют росту нервных отростков, синаптогенезу, а также, обладают нейротрофическими и нейропротективными свойствами. У взрослых серотонинергическая система мозга участвует в формировании эмоциональных реакций, когнитивных процессов, пищевого

поведения, цикла сна и бодрствования, двигательной и сенсорной активности [169, 173, 178 - 180].

Изменения в уровне серотонина может быть связано с возникновением ряда заболеваний. Так, увеличение содержания серотонина в мозге развивающихся животных приводит к нарушению развития таламокортикальной сенсорной системы [181, 182]. Снижение уровня серотонина в головном мозге у взрослых ассоциируется с возникновением агрессии, тревожного и депрессивного синдромов. Многие психические заболевания, такие как булимия, суицидальное поведение, обсессивно-компульсивный синдром связаны со сниженной функцией серотонинергической модулирующей системы головного мозга [183].

Многими исследованиями установлено, что серотонин обладает нейропротективной функцией, оказывая регуляцию тирозинкиназной активности нервных клеток, тем самым, являясь естественным нейропротективным фактором [182].

Генетическими исследованиями выявлены мутации в гене серотонина SLC29A4, связанные с аутизмом [183]. Исследования Иркутского ГМУ, проведенные совместно с Канадским НИИ, выявили как снижение уровня серотонина, так и конечного его метаболита - 5-гидроксииндолуксусной кислоты и показали значительное превышение, более чем в 2 раза, частоты и переноса аллелей гена транспортера серотонина у детей с расстройством аутистического спектра, особенно, если эти аутистические нарушения выявлялись вместе с гиперактивностью [184, 185].

Реакция организма в экстремальных ситуациях во многом обусловлена качеством адаптационного ответа. Одной из важных нейроэндокринных систем, определяющей адекватность функционирования приспособительных реакций, является опиоид содержащая система, которая участвует в защите организма от боли и стресса, координирует работу всех систем, органов и тканей организма. Эндорфины нормализуют кровяное давление, ритм и частоту дыхания, увеличивают скорость заживления поврежденных тканей и нарастание костной мозоли при переломах.

Опиоиды синтезируются нервной системой и пищеварительным трактом, а также надпочечниками и клетками иммунной системы. Поэтому воздействие этих пептидов прослеживается на клетки-мишени эндокринного и медиаторного типа, оказывая свое биологическое действие путем взаимодействия с мембранно-связанными рецепторами (каппа-, мю- и дельта-). Поддержание определенного, функционально необходимого уровня регуляторных пептидов является важной синтезирующей функцией клеток всего организма. Есть мнение, что эндогенные опиаты кроме уже описанных ранее функций, выполняют регуляцию систем «второго уровня», таких как адреналиновая, серотониновая и дофаминовая системы, то есть являются нейрорегуляторами, контролирующими другие нейрорегуляторы [186 - 188].

Эндорфины представляют нашу систему «наград» - после успешно преодоленных нагрузок, после выхода из трудной ситуации организм получает вознаграждение в виде положительных эмоций. Нейрофизиологические исследования доказали, что прикосновения необходимы для роста и развития человека, что недостаток сенсорных стимулов и прикосновений в раннем возрасте приводит к выделению кортизола, гормона стресса, который может повредить определенные мозговые структуры [186].

Экспериментальные исследования на мышках показали, что те мыши, у которых не был выделен определенный ген, называемый «опиоидный рецептор», ведут себя по-другому, когда их разлучают с матерью, чем те, у которых он присутствовал. Так, новорожденных мышат после помещения в изоляцию наблюдали и отметили, что они, находясь в состоянии стресса, меняли свое поведение и издавали высокочастотные звуки, похожие на плач младенца, а другие мышки, лишённые этого рецептора, никак не реагировали на стрессовую ситуацию – изоляции и спокойно спали, не издавая никаких звуков и не реагируя на запах матери [188].

Особая роль опиатной системы в патогенезе расстройств аутистического спектра была исследована профессором А.Б. Полетаевым, который выявил, что у

преобладающего количества обследованных детей с РАС было выявлено повышение антител к антигенным компонентам опиатных рецепторов [189].

Исследования ученых из Мичиганского университета установили, что мозг людей, которые имеют высокий уровень устойчивости к социальной боли (переживания, социальный отказ, игнорирование лицами противоположного пола и др.), высвобождает большое количество опиоидов, особенно в миндалевидном теле – структуре мозга, участвующем в обработке эмоций [190].

Ключевую роль в развитии и функционировании нервной системы играют нейротрофины, представляющие регуляторные белки нервной ткани, которые продуцируются нейронами и глиальными клетками, активно принимают участие в дифференцировке, поддержании развития и выживания нервных клеток [191 - 193]. НТ способствуют выживанию нейронов в период эмбриогенеза, а во взрослом организме поддерживают их морфофункциональные свойства. Локализуясь в мезенхимальных тканях, с помощью плазматического тока в аксонах нервных волокон НТ достигают тела нейрона, где под их влиянием происходит усиление анаболической активности, увеличение синтеза нейротрансмиттеров и накопление активных структурных белков, являющихся материалом для растущих отростков нервных клеток. В свою очередь, многие нейротрансмиттеры, нейромодуляторы оказывают влияние на синтез НТ. Факторы роста нервов и головного мозга поддерживают жизнедеятельность и собственно существование нейронов [193, 194].

В исследованиях, проведенных в 2009 г. было выявлено изменение уровня NGF в сторону уменьшения в спинномозговой жидкости и плазме крови у больных, наблюдающихся у психиатра с шизофренией и не получавших нейрорептички [195]. Учеными из университета Павии (Universasita degli Studi di Pavia) были исследованы нейротрофины (NGF, BDNF, NT-3, NT-4) у людей, которые недавно влюбились (романтическая фаза любовных отношений) и выявлено, что у влюбленных уровень NGF был значительно выше, чем у одиноких людей [196].

Многими исследованиями показана роль нейротрофических факторов в протекции и развитии нервных клеток. BDNF является регулятором адапционных процессов в организме, способствует реализации когнитивных функций [197-201]. Научными исследованиями показано, что BDNF способен модулировать пластичность синапсов, индуцировать активность сигнальных трансдукторных реакций и регулировать функционирование нейротрансмиттерных систем [197]. BDNF способствует предупреждению программируемой гибели клеток, блокируя активацию Akt-зависимого каскада, ведущего к апоптозу [198]. BDNF способствует нормальному функционированию холинергических нейронов переднего мозга, участвует в процессах памяти и обучения [199-202].

Постоянные контакты организма с агрессивными экологическими факторами и изменениями внутренней среды организма эволюционно способствовали образованию биологически активных веществ, обладающих защитными нейропротективными свойствами. Многие системы организма: эндокринная, нервная, иммунная принимают активное участие в механизмах адаптации и повышения устойчивости к воздействию внешних и внутренних патологических факторов. Поэтому многочисленные научные работы посвящены изучению клеточных и гуморальных механизмов адаптации. Они позволили установить, что выживаемость клеток, как и организма в целом, во многом зависит от содержания белков теплового шока (БТШ), а также от активности антиоксидантных систем и функционирования клеточных мембран [203, 204].

Известно, что шапероны или БТШ активно связываются с большим количеством функционально активных клеточных белков, защищая их от агрессивных протеаз, восстанавливают нарушенную структуру оболочек нервных клеток, а необратимо разрушенные белки транспортируют в лизосомы. Поэтому, согласно данным литературы выявляется прямая зависимость между количеством в нейронах БТШ и способностью этих клеток выживать и противостоять разным неблагоприятным факторам [205].

Научными исследованиями доказана важная роль белков теплового шока при таких тяжелых заболеваниях, как рак или инфекционные заболевания в процессах иммунного ответа с цитопротекцией для обеспечения адаптационного изменения в организме. Самые известные на сегодняшний день белки теплового шока Hsp 27, Hsp40, Hsp70, Hsp90 оказывают защитную функцию и на клетки нервной системы, которые обладают разной способностью к производству и выработке шаперонов, что в свою очередь зависит от чувствительности нейронов к воздействию вредных факторов [206]. В условиях эксперимента при моделировании ишемического повреждения головного мозга было установлено, что шапероны противодействуют развитию ишемии [207], а Hsp70 способствует запуску альтернативного пути продукции энергии, тем самым, способствуя высокой вероятности сохранения жизни нейронов [208, 209]. Экспериментальные исследования по обратимости повреждений в нейронах пирамидного слоя гиппокампа при гипертензивной энцефалопатии, проводимых на крысах линии Wistar, показали прямую зависимость между уровнем Hsp70 и обратимостью патологических реакций [210, 211].

В последние годы также исследователями изучаются показатели крови, отражающие изменения в липидном составе мембран нервной клетки, наиболее выделяя белки нейроспецифической энолазы, глиального фибриллярного протеина, белка оболочек-миелина и белка астроцитарной глии - S100B [212-217].

Особое значение демонстрируется изучение протеина S100, который по химическому составу является кальций-связывающим белком. Он производится микроглией и в большей степени астроцитами, обеспечивающими потребности в его количестве нейронов, обеспечивая механизмы интеграции поступающей в головной мозг человека информации. Он обладает нейротрофической функцией, стимулирует рост как тела, так и отростков нейронов, способствует функциональной организации чувствительных ганглиев задних корешков спинного мозга и мезенцефальных отделов головного мозга [212, 213]. Белок S100 изменяет и приспособливает активность рецепторов нейротрансмиттерной системы (ацетилхолиновых, ГАМК,

норадреналиновых, дофаминовых и серотониновых), тем самым способствует адаптации системы апоптоза и антиапоптотической защиты на генетическом уровне и участвует в регенеративных процессах, которые возникают после воздействий внешних или внутренних повреждающих факторах. В нервной системе астроцитарный белок протеин осуществляет свою функцию как нейротрофический фактор, способствующий развитию и дифференцировке головного и спинного мозга, а на клеточном уровне - пролиферации и созреванию нейронов [214-216].

В клинических исследованиях повышенное количество белка S100B определялось у пациентов с опухолями и демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы, например, в остром периоде энцефаломиелита или при обострении рассеянного склероза. Также много исследований проведено с определением уровня белка S100B при ишемическом повреждении мозга при инсульте, что возможно использовать его в качестве одного из маркеров объема повреждения или прогноза структурных нарушений при остром нарушении мозгового кровообращения [215, 217]. Повышенная его концентрация при структурных повреждениях реализует нейродегенеративное и проапоптотическое действия, а нормальная концентрация обеспечивает нейропротективное воздействием [218, 219].

Другие исследователи установили повышение содержания белка S100B в крови и при других заболеваниях, таких как депрессия, тревожность и болезнь Альцгеймера [220-225]. Имеется большое количество научных работ по определению белка S100B у новорожденных. Так, при гипоксии головного мозга выявлена зависимость от высокого содержания данного белка с тяжестью органического повреждения мозга [225-227]. Другие исследования показали рост уровня белка S100B при увеличении тяжести неврологической симптоматики у детей первых 9 месяцев [228].

Обследование глубоко недоношенных детей с перинатальным поражением головного и спинного мозга выявило достоверное повышение уровня S100B в крови при ишемической энцефалопатии 3 степени в сравнении с энцефалопатией 2 степени,

связанное в том числе и с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера [229].

Данные, полученные при обследовании этих детей в более старшем возрасте с признаками гипоксически-ишемической энцефалопатии, подтверждали активацию процессов окисления липидов и повреждение глиальных клеток выявлением повышения уровня белка S100B в 1,6 раз в анализах крови и ликворе [230].

Окситоцин является важным нейромодулятором, участвующем в процессах памяти, чувствах привязанности, сопереживания, социальных признания и поведения. Ряд исследований показали, что при аутизме социальное взаимодействие в значительной степени опосредовано низким синтезом окситоцина [231, 232]. Показатели уровня окситоцина у детей с аутизмом были значительно снижены в плазме крови, по сравнению со здоровыми [233]. Другие исследования показали, что у детей с РАС нет физиологического возрастного увеличения секреции окситоцина [234]. Многие авторы указывают, что триггером этих нарушений скорее всего будет изменение в структуре гена OXTR, контролирующего рецептор окситоцина [167].

Таким образом, аутизм является следствием нарушенного баланса между информацией, заложенной в генах ребенка, и средой внешнего воздействия на процессы развития и функционирования всех органов и систем [167, 234].

1.1.4. Современные методы диагностики расстройств аутистического спектра

Эффективное своевременное начало лечения пациентов с РАС позволяет значительно минимизировать многие аутистические проявления. Большинство исследований показана корреляционная зависимость между степенью тяжести заболевания и возрастом начала терапевтических мероприятий. При несвоевременной постановке диагноза значительно утяжеляется течение заболевания, повышается вероятность формирования коморбидной патологии, что значительно снижает

качество жизни пациентов и членов их семьи, требует серьезных материальных затрат [235, 236].

Так, научные исследования показали, что при своевременно поставленном диагнозе и начале терапии с 2-3 лет у 20% детей с РАС есть шанс заниматься в школе по общеобразовательной программе и около 60% пациентов - по коррекционной программе. Проблема ранней диагностики РАС существует во многих странах мира, где только в 50% случаев диагноз устанавливается в дошкольном возрасте [237, 238].

При постановке диагноза РАС придерживаются таких основных симптомов, как стереотипное поведение, утрата навыков коммуникации, нарушение социального поведения, которые тесно взаимосвязаны друг с другом [236, 239]. На основании анализа поведения ребенка диагноз РАС уже можно предположить к 1,5–2 годам [239, 240].

В настоящее время для постановки диагноза РАС имеется большое число скрининговых методик, диагностических опросников и оценочных шкал. Для выявления групп риска по развитию РАС широко используют скрининговые инструментариумы, которые базируются на сборе информации о развитии и поведении ребенка [239-243].

Общепризнаны в мире скрининговые методики M-CHAT, SCQ1, CASD, CARS, представляющих беседу с родителями, воспитателями, психологами. При структурированном опросе учитывается анамнез ребенка и симптомы заболевания.

Опросник M-CHAT (Modified Checklist for Autism in Toddlers) – это модифицированный скрининговый тест для выявления аутизма у маленьких детей в возрасте от 16 до 30 месяцев, предназначенный для самостоятельного заполнения родителями, близкими ребенку взрослыми или на приеме у педиатра для выявления риска наличия у ребенка РАС [244]. Обследования 27 детей с подозрением на РАС с использованием данного скрининга позволило установить высокий риск развития аутизма у 25% детей, средний – у 45% и низкий – у 30%, что подтверждает

возможность использования М-СНАТ для уточнения диагноза и ранней диагностики аутистических расстройств [245-250].

В работе Макашевой В.А., Суворовой Д.С. и соавт. при обследовании детей 18-24 мес. опросником М-СНАТ установлены высокая чувствительность и специфичность отрицательного результата данного теста, и в то же время низкий прогноз в случае положительного результата. Так, отрицательный результат по М-СНАТ с вероятностью в 100% случаев означал отсутствие у ребенка РАС, однако, положительный результат подтверждался только в 25% случаев. Авторы рекомендуют использование М-СНАТ для популяционного скрининга, как эффективного инструмента с высокой специфичностью и прогностической ценностью отрицательного результата, а при положительном результате рекомендовано дальнейшее обследование стандартизированной полуструктурированной методикой ADOS [122, 246, 247].

Социально-коммуникативный опросник SCQ1 (Social Communication Questionnaire) предназначен для детей с 4 лет при ментальном возрасте не менее 2 лет, который также заполняется родителями или близкими ребенку взрослыми для выявления риска наличия РАС. Вопросы относятся к области социального взаимодействия, общения и ограниченных, повторяющихся стереотипных паттернов поведения [242, 247, 248]. Американскими учеными Corsello C. et al. установлена низкая чувствительность SCQ у детей до 8-летнего возраста по сравнению с детьми в возрасте старше 8 лет. При исследовании опросником SCQ общий балл ≥ 15 считается положительным для РАС и в данном исследовании показано, что для достижения чувствительности до 80% у детей до 8 лет, необходимо снизить пороговое значение общего балла до ≥ 12 у детей от 5 лет до 7 лет и ≥ 11 – у детей до 5 лет. Более поздними исследованиями также было подтверждено использование общего балла ≥ 11 в качестве порогового уровня в скрининге детей подготовительных групп и начальных классов [249].

Опросник расстройств аутистического спектра CASD (Checklist for Autism Spectrum Disorder) предназначен для детей от года и подростков до 16 лет. Он заполняется родителями или врачами и предназначен для определения наличия или отсутствия 30 характерных симптомов [247, 250].

Основным инструментом в международной практике при клиническом исследовании детей с РАС является оценочная шкала CARS (Childhood Autism Rating Scale), основанная на наблюдении за поведением ребенка с двухлетнего возраста, при котором оценивается 15 функциональных областей [241, 244, 251, 252]. CARS служит диагностическим тестом для дополнительной оценки ребенка совместно с клиническим осмотром врача в процессе установления диагноза. Шапошниковой А.Ф. было обследовано с помощью шкалы CARS 142 ребенка в возрасте от четырех до двенадцати лет с диагнозом аутизма, посещающих ОУ «Центр психолого-медико-социального сопровождения детей и подростков г. Москвы». Исследования показали, что этот метод оценки психического состояния детей, используемый специалистами разного профиля удобен и доступен в работе. Он позволяет оценить исходное психическое состояние детей, динамику развития заболевания, эффективность обучения и социализации. Однако, автор выявил и существенные недостатки метода. Отмечено, что при исследовании с помощью шкалы CARS оценка является субъективной и зависит от внимательности и опыта специалиста. Автором установлено, что шкала CARS недостаточно достоверна у детей с РАС с высоким интеллектом, поэтому была разработана и предложена адаптированная шкала ШКОДА [252].

После проведения скрининговых методик специалистами осуществляется диагностика индивидуальных особенностей ребенка, характеристика эмоционально-волевой сферы, коммуникативные возможности, познавательная деятельность пациентов. Методики ADI-R и ADOS в мире считаются «Золотым стандартом» диагностики РАС [251, 252].

Пересмотренное диагностическое интервью ADI-R (Autism Diagnostic Interview Revised) используется специалистами при помощи родителей с применением диагностических алгоритмов от 2 до 4 лет и от 4 лет и старше. Данная методика рекомендована для работы в мультидисциплинарной команде, она помогает структурировать полученную от родителей информацию относительно развития ребенка, однако, не может заменить непосредственное наблюдение [252]. В работах Frigaux A. et al. отмечается достаточная эффективность ADI-R при выявлении аутистических расстройств, однако, дискриминационная способность этого инструмента является недостаточной в случаях его применения очень маленьким детям и взрослым, особенно, когда речь заходит о разграничении расстройств аутистического и шизофренического спектров [253]. Исследования Lefort-Besnard J. et al. 266 пациентов (возраст от 7 до 49 лет) продемонстрировали убедительные результаты социальных и коммуникационных областей ADI-R для прогнозирования тяжести симптомов у пациентов с РАС [254].

Распространенным и широко используемым инструментарием для выявления аутизма у детей является стандартизированная методика ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule) с использованием соответствующего возрасту и возможностям пациента модуля. В работах Randall M. et al. при обследовании 1625 детей отмечена высокая суммарная чувствительность данного метода – 0,94 (95%, доверительный интервал 0,89-0,97) и суммарная специфичность – 0,80 (95%, доверительный интервал 0,68-0,88). В данном исследовании отмечено, что ADOS имеет приемлемую точность в популяции с высоким распространением РАС [241, 255].

Часто применяют комплекс дополнительных методик. PEP (Psychoeducation Profile) предназначена для оценки сформированности функций высшей нервной и психической деятельности, наличия или отсутствия когнитивно-поведенческих нарушений и выраженности патологических чувствительных признаков. Исследования Коваль-Зайцева А.А. с использованием теста PEP и патопсихологических методик позволили установить наибольшую информативность

PEP при регрессивно-дефектирующем виде когнитивного дизонтогенеза у детей с РАС [241, 244, 246, 247, 256].

Для оценки индивидуально-психологических особенностей ребенка, в том числе интеллекта используют Wechsler scale (вариант WISC-IV) с помощью которых определяют общий, вербальный и невербальный интеллекты. Несмотря на самую высокую популярность в мире, ряд авторов отмечают, что шкала Векслера может недооценивать потенциал детей с РАС [244, 257, 258].

Шкала адаптивного поведения Вайнленд (Vineland adaptive behavior scales) применяется для оценки способности ребенка к социализации. Шкала также позволяет оценить навыки ребенка в быту, коммуникацию с другими людьми и выявить неадаптивное поведение [249, 258, 259].

Для ранней диагностики используют шкалу Бейли (Bailey Scales of Infant Development), которая помогает оценить психическое и моторное развития детей в возрасте от одного до 42 месяцев. Эту методику применяют как для обследования нормально развивающихся детей, так и для тех детей, которые имеют те или иные физические отклонения [260, 261].

Также, для ранней диагностики широко используется методика eye tracking, оптысывающая и регистрирующая с помощью инструментального оборудования движений глаз ребенка. Это известный и неинвазивный метод, при котором осуществляется слежение за направлением предметов и длительность фиксации взгляда пациента. Простота его использования и легкая математическая обработка с однозначной интерпретацией позволяют широко использовать данный инструмент для выявления отклонений развития корковых функций у новорожденных [262 - 265].

Диагностику нарушений аутистического спектра у детей желательно проводить до 18-го месяца жизни ребенка. Это считается трудной задачей, но, несмотря на это, позволит назначить правильное лечение вовремя.

Широко используются при обследовании детей функциональные методы, включающие магнитно-резонансную томографию, эхо-энцефалоскопию,

электроэнцефалографию, ультразвуковое сканирование, которые определяются лечащим врачом на основании клинического осмотра и для исключения сопутствующей органической патологии [266-268].

Большинство российских и зарубежных авторов, изучающих расстройства аутистического спектра, считают, что подходом к лечению детей с РАС должны быть мультимодальность и мультидисциплинарность, включающие в себя, как медикаментозную терапию, так и психологическую коррекцию.

Авторы предпочитают в адаптации детей, страдающих РАС, отдавать более раннему и многопрофильному лечебному процессу, зависящему от вовремя выставленного диагноза. А процесс реабилитационного лечения должен учитывать и факторы, от которых зависит адаптация пациентов, в том числе и возможность их обучения в школе [269].

Среди других значимых факторов можно выделить и возраст, когда ребенок начал говорить, и время дебюта психопатологических расстройств, и уровень интеллектуальных способностей ребенка на момент обследования, и адекватность родительско-детских взаимоотношений, а также качество оказываемой помощи [241, 244, 270-273].

1.2 Основной подход к лечению и перспективные направления реабилитации пациентов с расстройствами аутистического спектра

Главное направление государственной политики в области охраны здоровья детей и подростков – это снижение числа инвалидов вследствие психоневрологических заболеваний. К основным направлениям в реабилитационной работе с детьми, страдающими расстройствами аутистического спектра, относятся психологическая и педагогическая работа по коррекции и психофармакотерапии данного заболевания [239, 272, 274].

В Российской Федерации, в отличие от большинства стран, помощь детям с аутизмом находится в зачаточном состоянии. В настоящее время имеющиеся рекомендательные документы по лечению пациентов с аутистическими расстройствами дорабатываются, основываясь на клинических рекомендациях Н.В. Симашковой и Е.В. Макушкина с широким использованием психолого-педагогических методов [240]. Затруднения лечения и выявления аутистических нарушений также связаны и с необходимостью использовать различные коррекционные методы врачом-специалистом, работающим непосредственно с пациентом.

Данная коррекция включает развивающее обучение детей, развитие их моторики, логопедию и психотерапию. Проблемы обучения детей с расстройствами аутистического спектра состоит в том, что возможности интеллектуального развития этой категории пациентов неодинаковы. Многочисленные исследования показали, что 3/4 детей - аутистов имеют интеллектуальное недоразвитие разной степени [274, 275]. Кроме того, выявляются выраженные различия в уровне, например, вербального и невербального интеллекта.

Многими исследованиями показано, что дети с аутизмом часто имеют хорошие интеллектуальные возможности, даже бывают одаренными в определенных областях (запоминать большие объемы текстов, быстро считать, иметь абсолютный музыкальный слух), однако, в большинстве случаев для их интеллектуальной деятельности характерно нарушение целенаправленности, концентрации внимания, пресыщаемость [15, 21, 22, 26, 45, 47, 122, 138, 238, 240, 276]. При синдроме Каннера в 75% случаев к пубертатному периоду отмечается выраженное интеллектуальное недоразвитие (IQ менее 70), а при детском психозе (F 84.02) нарушение интеллектуального развития менее выраженное. При атипичном аутизме отмечается неблагоприятный исход в отношении развития умственных способностей, а в 70% случаев пациенты остаются необучаемыми [22, 45]. При синдроме Аспергера, как

правило, сохраняется нормальный интеллект или у некоторых детей показатели, превышают норму [122, 138].

В 70-е годы, по данным американских исследователей, часто использовались специализированные программы для обучения детей с аутистическими расстройствами. Они активно внедряли научно-обоснованные методики, требовавшие включения и активного сотрудничества с родителями пациентов [277]. В 70-е годы Е. Schopier с группой ученых предложили структурированную программу обучения и приспособления в обществе детей, страдающих аутизмом [277, 278]. Она включала доступную методику образования и социализации, разработанную специализированным отделением по лечению детей с аутизмом и расстройствами коммуникации - TEACCH (Treatment and Education of Autistic and Communication Handicapped Children), что и позволило применять разные методы развития навыков с помощью удержания и контроля зрительного или чувствительного контакта, системы общения с помощью картинок и поведенческого анализа [279, 280]. Данное обучение сейчас широко используется и в России [281].

Большинство исследователей подчёркивают важность воспитательных методов, повышение уровня образования специалистов и вовлечение в процесс лечения родственников детей аутизмом. В настоящее время психотерапевты используют ряд образовательных и рекомендательных стандартов для данной группы детей [281, 282] с учетом достаточно эффективного опыта школьного образования, включающий обучение детей с расстройствами аутистического спектра совместно со здоровыми школьниками [281].

В настоящее время поведенческая психотерапия (АВА - Applied Behavior Analysis) доказала свою эффективность и широко используется в практическом здравоохранении. Многоцентровое наблюдение, проведенное в США, выявило, что проведение сеансов психотерапии в объеме 31 часа в неделю в течение 2 лет, начиная с 18-30 месячного возраста, повышает коэффициент интеллекта у детей с аутизмом по сравнению с контрольной группой [283]. Данная методика формирует правильные

навыки в домашних условиях, улучшает поведение детей с РАС в социуме и приспособливает их к интеграции в здоровое общество [281, 283-285].

Известным в России и за рубежом методом психологической коррекции холдинг-терапии, разработанным M. Welch в 1983 году, достигается преодоление избегания и изоляции, характерных для ребенка с расстройством аутистического спектра. Методика заключается в том, что в мать берет ребенка на руки и, прижимая к себе, удерживает определенное время. Ребенок, сидя на коленях у матери и прижавшись к груди, контактирует с исследователем через зрительный контакт, несмотря на его нежелание или сопротивление. Помощь родителей в данном исследовании и лечении обязательна, так как мать все это время разговаривает с ребенком о своих чувствах и о любви к нему, а также и о преодолении возникшей проблемы. В нашей стране данная терапия была несколько изменена - в процессе сеанса возможен переход на игровые формы общения с ребенком. Холдинг-терапия помогает и родителям научиться общению и удержанию ребенка, а также освоить и сформировать привычку к регулярной работе с ребенком [286].

Широкое распространение получила Денверская модель (Early Start Denver Model – ESDM), получившая подтверждение рандомизированными клиническими испытаниями для работы с аутичными детьми в раннем возрасте - 18 месяцев. После двух лет ее применения, когда дети получали терапию в течение 20 часов в неделю (15 часов с профессиональными специалистами и 5 часов с родителями) аутичные дети продемонстрировали улучшение когнитивных, речевых способностей, адаптивного поведения, снижение симптомов аутизма в сравнении с детьми, получавшими общепринятую терапию. Исследование, впервые доказавшее эффективность терапии аутизма у маленьких детей. Модель ESDM стала дружеской и совместной терапией врачей и родителей, которая проводится с ребенком достаточно интенсивно до 20 часов в неделю с помощью игр и в домашних условиях. И основой терапии является вознаграждение за социальное поведение [287].

Лечение детей с расстройствами аутистического спектра проводится с помощью лекарственных препаратов и направлено на коррекцию функциональных и психопатологических нарушений в обменных процессах нервной системы. Психофармакотерапия способна эффективно воздействовать на поведенческие расстройства, агрессивность, стереотипность и негативное отношение к окружающему миру. Преимущественно врачи применяют нейрорептики, ноотропы и антиоксиданты, витамины группы В, а в зависимости от преобладающих симптомов тревожности или депрессии назначают антидепрессанты и транквилизаторы [287-290]. Имеется опыт применения церебролизина и целлекса у детей с РАС, что доказывает эффективность этого препарата [291, 292].

Широко используются специалистами разного профиля достаточно эффективные в отношении негативных симптомов заболевания атипичные нейрорептики и транквилизаторы, купирующие преобладающие проявления в клинике пациентов разных форм детского аутизма. А использование в практике психиатров такого препарата, как респиридона в существенно изменило закрепившееся мнение многих специалистов о низкой эффективности лечения симптомов аутизма. Лекарственная терапия активно помогает психолого-педагогической работе специалистов, облегчая или купируя, симптоматику заболевания, что в конечном итоге, способствует потенцированию лечебного и коррекционного воздействия [293, 294].

Одним из возможных способов улучшения состояния пациентов с аутистическими расстройствами рассматривается возможность назначения безказеинового и безглютенового питания или пептидов с ферментами, которые обеспечивают полное расщепление в желудочно-кишечном тракте, что приводит к клиническому улучшению. Доказано, что более младшие дети лучше реагируют на диетотерапию [241, 290, 295, 296].

Поиски методов лечения аутистов приводили к использованию разных методов лечения, например, как хелирование, которое основывается на связывании и

выведении тяжелых металлов из организма, гомеопатия - лечение минимальными дозами или витаминно-минеральными комплексами, но данных об эффективности этих методов не зарегистрировано [290, 297].

Прогресс детской психиатрии связан не только с развитием фармакологии, но и с современной организацией помощи детям с аутистическими расстройствами, с ее ориентацией на активное вовлечение родственников и общества в процессы восстановления и социального ориентирования пациентов, инклюзии их в социум и смещением акцента на психокоррекцию, нейрореабилитацию и решение разных проблем пациента и семьи. Поэтому санаторный этап лечения и реабилитации детей с данной патологией является продолжением непрерывного и мультидисциплинарного подхода в восстановительном или реабилитационном подходе социальных мероприятий для детей с данной патологией, в котором заинтересован и активно задействован потенциал медицинского, педагогического коллектива, групповая и семейная психосоциотерапия [267, 269, 272-282, 285, 297, 298]. Отсутствие доказательных или рекомендательных реабилитационных программ санаторно-курортного лечения, а также, отсутствие в Приказе Минздрава России от 28.09.2020 №1029н «Об утверждении перечней медицинских показаний и противопоказаний для санаторно-курортного лечения» расстройств аутистического спектра, требует изучения данного вопроса [299].

Санаторно-курортный этап лечения обладает большим реабилитационным потенциалом и направлен на снижение медикаментозной нагрузки на пациентов, уменьшение выраженности клинических и функциональных симптомов заболевания и улучшения качества жизни больных с аутизмом [300-306].

На санаторно-курортном этапе, одновременно со стандартным санаторно-курортным режимом, включающим индивидуальное питание, режим дня, подобранными в зависимости от заболеваний пациента физиотерапевтическими процедурами, психолого-педагогической коррекцией и лекарственными препаратами, назначаются и природные климатические факторы.

Климатотерапия – давно используемый метод адаптационного повышения устойчивости организма к соматическим и вегетативным заболеваниям, в основе которого лежит закаливающий и нормализующий иммунологический эффекты, а также нормализации белкового, углеводного и жирового обменов [300, 305-307].

Широко известный во всем мире детский курорт в городе Евпатория имеет много климатических особенностей и преимуществ. Одно из главных, используемых в лечении детей, является климат, на фоне которого и другие факторы окружающей среды воздействуют на организм. Поэтому климат – это основной составляющий компонент лечения климатотерапии, к которой относят и аэротерапию, и талассотерапию, и гелиотерапию. Активное воздействие на организм ребенка осуществляется посредством чувствительных рецепторов кожи и оболочек, а также дистанционно с помощью рецепторов зрения, слуха и обоняния. Такое воздействие приводит к активации нейрогуморальных систем организма за счет передачи нервных импульсов в вышележащие отделы нервной системы, в том числе в подкорковые ганглии и кору головного мозга [300, 305].

Например, аэротерапия нормализует обменные процессы, активирует тонус нервной системы и повышает потребление кислорода клетками и тканями организма.

Воздействие электромагнитным излучением окружающей среды получило название гелиотерапии. Она включает инфракрасное и ультрафиолетовое воздействие на человека и оказывает разностороннее рефлекторное и нейрогуморальное влияние на функцию клеток, тканей и органов. Пример жизненно необходимого воздействия ультрафиолетового облучения (УФО) на организм человека является синтез витамина Д₃, который обеспечивает деятельность мышц, нервной системы и укрепления скелета [300, 306, 307].

Морские купания или талассотерапия тоже является важным природным фактором для человека. Они влияют на работу желез кожи и слизистых оболочек, усиливая или ослабляя их секрецию, они нормализуют повышать солевой и азотистый обмен организма, а также влияют на содержание гемоглобина и клеточный состав

крови, в конечном итоге улучшая кислородообменную функцию организма и нормализуя кровообращение. Морские купания укрепляют костную и нервно-мышечную системы и относятся к холодным кинезотерапевтическим процедурам. Талассотерапия – это тонизирующий метод лечения, влияющий на иммунную активность организма, нормализующий работу вегетативной нервной системы с трофической ее функцией и приводящий к балансу процессов возбуждения и торможения в эмоциональной и психической системах человека [300, 306].

Санаторно-курортное лечение является важным этапом медицинской реабилитации детей-инвалидов, однако, показаний, противопоказаний, методик и разработанных комплексов лечения для детей с расстройствами аутистического спектра не существует. Необходимо учитывать, что дети с РАС часто имеют выраженную гиперактивность, негативизм, фобии, агрессию, аутоагрессию и поэтому, проведение многих методик практически невозможно. В связи с этим, разработка комплексов санаторно-курортного лечения для детей с расстройствами аутистического спектра является актуальной и своевременной.

Проанализировав клинические симптомы заболевания, учитывая возможные протестные реакции со стороны детей с РАС, а также, лечебные эффекты многих методов, нами выделен ряд физиотерапевтических и психо-коррекционных методов.

Гидрокинезотерапия является формой лечебной физкультуры, когда инструктор-реабилитолог проводит физические упражнения с пациентами в воде. Упражнения подбираются врачом индивидуально как с целью профилактики, так и лечения заболеваний. Методические рекомендации, используемые в нашей стране, основываются на положительном воздействии на основные симптомы заболевания. Они оказывают разностороннее влияние на сердечно-сосудистую, дыхательную и нервно-мышечную системы организма. Можно проводить упражнения в открытых или закрытых бассейнах, прибрежных водоемах, осуществляя комплекс физических упражнений, плавания, купания, оказывая разностороннее действие на нервную, респираторную, сердечно-сосудистую, опорно-двигательную системы. Основными

лечебными эффектами гидрокинезотерапии являются уменьшение вегетативных нарушений, анальгезирующее, тонизирующее, иммунокорректирующее, трофическое, метаболическое, релаксирующее мышечный аппарат (следовое действие), стимулирующее кровообращение действия [300, 305, 307].

Одним из видов гидрокинезотерапии является лечебное плавание, которое широко применяется в реабилитации и восстановительной медицине, адаптированное к особенностям заболевания пациентов, а также и для профилактики различных заболеваний. Особенностью лечебного плавания (ЛП) является укрепление дыхательной мускулатуры и улучшение функции внешнего дыхания, равномерное распределение вдоха и выдоха, что безусловно оказывает влияние и на все другие системы организма. Этот метод широко используется в реабилитации и оздоровлении детей с психологической и неврологической патологией [308-311], имея выгодные преимущества по сравнению с другими видами физической нагрузки.

В Европе, Америке и Израиле используется метод, прошедший исследования по восстановлению поврежденных клеток мозговой коры у детей с разными нарушениями. Метод Гленна Домана, американского физиотерапевта, который в своей работе использовал маски, получившие позже название по его имени. Основу метода составила физиологическая реакция организма на недостаток кислорода и увеличение количества углекислого газа в крови человека, что, активируя стволовые центры головного мозга и рецепторы сонных артерий, приводит к рефлекторной вазодилатации кровеносных сосудов мозга. В результате чего у пациента отмечается тахипноэ и тахикардия, приводящие к улучшению обменных процессов пищеварения, к нормализации мышечного тонуса и исчезновению навязчивых движений и судорог. В проведенном Доманом исследовании ребенок дышал собственным углекислым газом в течение 1 минуты, а после окончания тренировки и снятия маски он продолжал совершать глубокие дыхательные движения и лишь через несколько минут возвращался к исходному уровню. Таких дыхательных упражнений в исследовании проделывалось до 40 раз в день, с постепенным наращиванием длительности

упражнений [312, 313]. На наш взгляд, эта методика продемонстрировала многочисленные биологические изменения в организме, но все же она имеет и недостаток, потому что не учитывает резервные возможности ребенка. Длительность гипоксии устанавливается инструктором, например, на одну минуту, а ребенок в вынужденной гипоксической среде заданного времени не всегда может выполнить инструкцию и не может регулировать индивидуальное время гипоксии.

В повседневной деятельности мы ежедневно испытываем на себе воздействие физиологической гипоксии, например, при интенсивной мышечной работе в скелетной мускулатуре или при значительном умственном напряжении в головном мозге, а также и во всех внутренних органах при усилении их физиологической активности. Поэтому гипоксия не должна рассматриваться только со стороны патологического влияния. В отличие от запредельной патологической гипоксии, при повседневной физиологической изменения в органах и тканях носят обратимый и стимулирующий характер. После эпизодов физиологической гипоксии, период восстановления протекает с усилением аэробной составляющей энергетического обмена [313].

Нормобарическая гипокситерапия – это физиотерапевтический метод с использованием искусственной гипоксии с применением лечебной аппаратной газовой гипоксической смеси, имитирующей чистый воздух с пониженным парциальным давлением кислорода, который в обычных условиях человек может вдыхать в горах. Лечебные эффекты данного метода, в том числе метаболический, бронходренирующий и иммуномодулирующий продемонстрированы при многих заболеваниях сосудистого, астенического или травматического генеза [314]. В последние годы метод широко применяют и специалисты кардиологи и эндокринологи при острой и хронической сердечно-сосудистой недостаточности и диабете [314- 317].

Поэтому мы считаем, что гидрокинезотерапия должна сочетаться с управлением самим пациентом нагрузкой и продолжительностью гипоксии, что и будет являться перспективным методом в лечении пациентов с аутизмом [318].

Важное место в реабилитации больных с психическими и неврологическими заболеваниями занимает бальнеотерапия, при которой применяют лечение природными или искусственно приготовленными минеральными водами. Они оказывают механическое, физическое, химическое воздействие на организм. Нервные рецепторы подвергаются раздражению газами, проникающими через кожу, слизистые оболочки и дыхательные пути в кровь [300, 306, 319-321].

В бальнеотерапевтической практике для больных психоневрологического профиля широко используют специально приготовленные искусственные йодобромные ванны (лечебные ванны), действующей средой которых являются йод (не менее 10 мг на литр воды) и бром (не менее 25 мг на литр воды). Йод и бром при приеме йодобромных ванн проникает в организм через кожу и легкие. Хлорид натрия является одним из основных факторов, влияющих на проникновение йода и брома через кожу и другие биомембраны, а йод, как летучий элемент, также резорбируется через дыхательные пути. Являясь биологически активными веществами, йод и бром входят в состав органов и тканей человека и поэтому играют важную роль, особенно для йода активное включение в гормоны щитовидной железы, а брома – в гипофизе и гипоталамусе. Йодобромной ванны обеспечивают поступление в организм через кожу от 140 до 190 мкг йода и от 0,28 до 0,3 мг брома [322-324].

Йодобромные ванны влияют на нервную систему, оказывая болеутоляющее действие, повышая порог болевой и тактильной чувствительности, способствуя нормализации процессов торможения и возбуждения в центральной нервной системе, обладая выраженным седативным эффектом, ускоряя синтез релизинг-факторов гипоталамуса и тропных гормонов гипофиза, ослабляя патологические связи у больных неврастениями и психозами. Также, оказывают влияние на гемодинамику, улучшая капиллярное кровообращение, нормализуя скорость кровотока, повышая

объем циркулирующей крови, нормализуя сосудистый тонус, несколько снижая кровяное давление. Обладают противовоспалительным, гипосенсибилизирующим, седативным, противозудным, бактериостатическим, бактерицидным, гипокоагулирующим действиями [323, 325].

Применение йодобромных ванн при хронической энцефалопатии ишемического генеза приводит к улучшению мозгового кровотока, изменению и стабилизации электрической активности мозга, а также к нормализации исходно состояния вегетативной нервной системы, тем самым приводя к повышению уровня адаптационных и приспособительных возможностей организма. Ионы йода и брома посредством биохимических реакций обеспечивают и стимулируют работу ферментных систем. Всасывание брома вызывает усиление и концентрацию процессов торможения в коре головного мозга, восстановление равновесия между процессами возбуждения и торможения, особенно при повышении возбудимости центральной нервной системы. Бром из-за его тропности благотворно влияет на нервную систему. Таким образом, йодобромные ванны обладают выраженным седативным действием за счет усиления процессов торможения в центральной нервной системе [322, 323].

Бишофитовые ванны относятся к лечебным ваннам, основной воздействующей средой которых являются хлоридно-магниевые соли. Бишофит представляет собой естественный минеральный комплекс, уникальность которого представлена сверхкрепким хлоридно-магниевым раствором с большого количества важных микроэлементов. В России используется Волгоградский (НижнеВолжское месторождение) бишофит, залегающий на глубине 1000-1700 м, представляющий собой прозрачную бесцветную, а при окислении желтоватую мутную вязкую жидкость горько-жгучего вкуса. Основной частью рассола бишофита (90%) является хлорид магния, также, в состав входят бромид магния, сульфаты магния и кальция, хлориды калия и натрия, более 20 макро- и микроэлементов (железо, медь, йод,

фосфор, бор, висмут, молибден, алюминий, кремний, никель, кадмий, литий, сера, ванадий, титан, рубидий и др.) [326].

Механизм действия бишофита обусловлен, в основном, химическим фактором, в первую очередь магнием. Магний является универсальным регулятором важнейших физиологических и биохимических процессов, происходящих в организме, (как облигатный кофактор имеет отношение более чем к 3000 биохимическим реакциям). Для нервной системы недостаток магния сопровождается астенией, расстройством психики, беспокойством, страхами, агрессией. Всасываясь в организм, магний оказывает гипотензивное, противосудорожное, седативное, релаксирующее действие, улучшает мозговое кровообращение, нормализует сон, снижает возбудимость нервной и сердечно-сосудистой систем. Многими исследователями показаны уравнивающие показатели процессов возбуждения и торможения в головном мозге, а также показатели, свидетельствующие об снижении воспаления и боли, но активирующие процессы регенерации клеток за счет стимуляции работы иммунной системы, улучшения тока крови в сосудах, нормализации венозного и артериального давления [301, 326]. Применение бишофитовых ванн широко используется при остеохондрозе позвоночника [327, 328], на реабилитационном этапе переломов конечностей, у больных с посттравматическими артрозами, в лечении миофасциальных болей [305, 329-331].

Терапевтическим действием бишофита являются противовоспалительное, рассасывающее, болеутоляющее, трофическое, репаративное, общеукрепляющее, иммуномодулирующее, противомикробное, антиаритмическое, антитромботическое, сосудорасширяющее.

Достаточно часто последние годы распространенным методом в восстановительном лечении детей с различной психической и неврологической патологией является анималотерапия. Как самостоятельный метод она стала широко использоваться и приобретать популярность в начале XX века американским детским психиатром Борисом Левинсоном. Он один из первых предложил данный вид терапии

с использованием животных или их изображений для работы с пациентами, имеющими психотерапевтические заболевания. Среди множества методов анималотерапии достаточно распространенными в настоящее время считаются иппотерапия - занятия с лошадьми, дельфинотерапия – занятия с дельфинами и канистерапия - занятия с собаками [332-334].

Иппотерапия – метод, использующий общение пациентов с лошадьми и верховую езду, при котором учитывается как физическое, так и психологическое состояние ребенка. Работа медика-инструктора совместно с родителями способствует адаптации больных детей к изменяющимся условиям окружающей среды. Впервые лечение дозированной верховой ездой было предпринято для лечения и реабилитации в начале 50-х годов в Германии и Скандинавии. Сейчас многие европейские ученые считают иппотерапию одним из важных и классических методов в мультидисциплинарном восстановительном лечении детей с различной патологией. В России специалисты по иппотерапии работают над разработкой методов ее использования в качестве раздела кинезиотерапии. Они активно применяют иппотерапию в коррекции двигательного дефицита при детском церебральном параличе и патологии спинного мозга, а также при ортопедической патологии и других заболеваниях, отмечая выраженный эффект как при лечении основного синдрома комплекса, так и в коррекции психологических и педагогических нарушений, таких как снятие стресса, астенического состояния нервной системы и психики [335-340].

У детей с аутистическими расстройствами использование этого метода помогает уменьшить стереотипность поведения, сенсорную чувствительность и повысить стремление и способность к социальным контактам с окружающими. Японские исследования также продемонстрировали, что езда на лошади детям с общими нарушениями развития доставляет эмоциональное удовольствие, улучшает навыки подражания и зрительного контакта «глаза-в-глаза» [336]. Американские исследователи, работающие в центре иппотерапии, отметили улучшение социальных

взаимоотношений и чувствительной интеграции, а также изменение концентрации внимания у детей с расстройствами аутистического спектра [337, 338].

Таким образом, комплексный и мультидисциплинарный подход к проблемам аутизма - от фундаментальных исследований этиологии и патогенеза до разработки восстановительных и реабилитационных мероприятий в клинике совместно с родителями, а также интеграции пациентов в социуме - следует признать наиболее правильным решением, способным повысить качество жизни детей с аутистическими расстройствами.

Распространенность расстройств аутистического спектра в мире, увеличивающаяся с каждым годом, требует совершенствования помощи детям с проблемами в развитии. В первую очередь необходимо внедрение на государственном уровне программ скрининга и статистической обработки для оценки истинных масштабов заболевания, а также рисков развития когнитивных и поведенческих нарушений у детей [341-343]. На основании изученных исследований выявлено, что санаторное лечение и медицинскую реабилитацию следует начинать как можно на более раннем этапе формирования аутистических расстройств, в физиологически благоприятные для ребенка годы (от 2 до 7 лет), потому что качество жизни больных РАС и их родственников значительно ниже популяции в целом [342-345]. Это объясняется отсутствием комплексного этиопатогенетического восстановительного лечения и профилактических мероприятий. Используемые в настоящее время фармакологические препараты часто приводит к недостаточному эффекту из-за отсутствия доказательной базы [346]. Единичные же исследования в данной области показывают, что психотропные средства могут смягчить сопутствующие симптомы, если используются совместно с психологическим и образовательным воздействием [345, 346]. Пациенты с РАС нуждаются в социальной поддержке на протяжении всей жизни. В связи с этим необходимо создать и повсеместно внедрить научно обоснованную и нормативно утвержденную систему маршрутизации данной

категории пациентов, а также подключить ресурсы программ медицинской и педагогической помощи, позволяющих получить им среднее и высшее образование.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Методология работы и материал исследования

Проведение диссертационной работы осуществлялось на базе ГБУЗРК «Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации», г. Евпатория. Научная работа проведена согласно требованиям к научным и медицинским клиническим исследованиям.

В исследовании принимали участие 259 детей с РАС, которые проходили СКЛ на клинической базе ФГБУ «Евпаторийский военный детский клинический санаторий имени Е.П. Глинки» Министерства обороны РФ и ГБУ РК «Санаторий для детей и детей с родителями «Смена», г. Евпатория. Были обследованы дети с ограниченными возможностями жизнедеятельности (дети-инвалиды, по МКБ - 10 относящиеся к V классу – «Психические расстройства и расстройства поведения», блок F84 (F84.0-F84.9) – «Общие расстройства психологического развития»), которые находились на лечении по основному заболеванию в лечебно-профилактических санаториях и прибыли из регионов Российской Федерации [42, 43]. Исследования проводились с 2014 по 2019 годы.

Проведено открытое рандомизированное контролируемое проспективное исследование сравнительных групп детей с расстройствами аутистического спектра с группой сравнения. Родителями отобранных для участия в исследовании детей подписано добровольное информированное согласие.

Критериями включения в исследование являлись: диагноз расстройства аутистического спектра (F84), выставленный детям, прибывшим на санаторное лечение в здравницы г. Евпатория; возраст исследуемых детей - от 6 до 12 лет; проведение всех обследований в течение трех дней до и после лечения; длительность санаторно-курортного лечения 21-24 дня.

Критерии исключения из исследования считались: эпилепсия (G 40); выявленная эпилептиформная активность на ЭЭГ, проведенном до начала обследования; общие противопоказания для СКЛ.

Дополнительные критерии исключения из исследования, выявленные в ходе обследования: острые вирусные и бактериальные инфекции; несоблюдение родителями плана обследования (несвоевременное заполнение предложенных анкет, нарушение запланированного графика обследования); нарушение родителями запланированного для ребенка курса лечения (пропуск более 2 процедур), либо сокрытие родителями факта лечения другими, не фиксированными данным исследованием, методами, которые могут исказить конечные результаты.

С учетом всех требований исследования, в первые дни лечения детей с РАС на санаторном этапе реабилитации проводилось разделение их на клинические группы (по степени тяжести, уровню гиперактивности, сохранности интеллекта, наличию или отсутствию пороков развития головного мозга), учитывая мнения специалистов, которые выделяют наиболее важные симптомы, влияющие на течение реабилитационного процесса и прогноз заболевания детей с РАС.

Выделенные клинические группы подробно описаны с учетом результатов обследования, даны их биохимические (нейротрансмиттерные, нейротрофические, стресс-лимитирующие) характеристики, выделены различия между представленными группами.

Изучена достоверность полученных результатов санаторно-курортного лечения в исследуемых группах детей с РАС и представлены комплексы, которые могут обеспечить максимальную эффективность данного вида лечения.

Проведено лонгитудинальное наблюдение детей с РАС с балльной оценкой эффективности комплексов СКЛ через 1 год.

Среди обследованных детей в соответствии с МКБ-10 с диагнозом РАС (F 84), составивших общую группу (ОГ) – 259 детей, были 57(22,0%) девочек и 202(78,0%) мальчика, средний возраст которых составил $8,67 \pm 2,38$.

В соответствии с МКБ-10, группа исследованных детей с расстройствами аутистического спектра – (F84) и с диагнозом детский аутизм (F84.0) составила 128(49,4%) детей, а детей с атипичным аутизмом (F84.1) – 116(44,8%) детей, с синдромом Аспергера (F84.5) – 15(5,8%) детей. 32 здоровых ребенка составили группу сравнения или контрольную группу (КГ), которые находились на оздоровительном лечении в санаториях г. Евпатория. Все исследуемые группы, а также группа сравнения были сопоставимы по полу и возрасту.

2.2 Методы исследования

Детям с РАС и группы сравнения, включенным в исследование, проводился подробный сбор жалоб и анамнеза болезни ребенка, изучение представленной медицинской документации с регистрацией в формализованную карту пациента. Каждый ребенок был осмотрен специалистами нейропсихологического и логопедического профиля. И всем пациентам проведены дополнительные лабораторные и нейрофизиологические исследования.

Все полученные данные исследуемых детей были внесены в медицинскую карту, подробно отражающую обязательные разделы полученных жалоб и данных анамнеза заболевания ребенка, характеристики образа жизни и здоровья родителей с учетом их возраста, как перед зачатием, так и во время беременности, а также перечень заболеваний родственников ребенка, течение беременности и послеродового периода, последующее развитие ребенка в младенческом возрасте и время постановки клинического диагноза с учетом времени от появления первых симптомов заболевания. Подробно отражались в карте проведенные по месту жительства психологические тестирования, ЭЭГ и МРТ- обследования и лечение, в том числе и основного заболевания (медикаментозное, немедикаментозное), а также дальнейшая терапия и ее эффективность. Клиническое и психиатрическое обследование проводилось по стандартной методике с обязательным исследованием эмоциональной, волевой, когнитивной, ментальной функций, а также

неврологическое обследование по общепринятой методике с исследованием функции центральной и периферической нервной системы, психологическое и логопедическое обследование.

Оценка тяжести общих расстройств психологического развития проводилась по детской рейтинговой шкале аутизма - CARS (Childhood Autism Rating Scale). Стандартизированный международный инструментарий, базирующийся на клинических исследованиях поведения детей с РАС от 2 до 15 лет. Оценка по данной шкале производится как при непосредственном наблюдении за ребенком, так и при использовании информации о поведении ребенка, полученная от родителей. Шкала CARS включает 15 субшкал, относящихся к вопросам рассмотрения определенных признаков. Исследование предполагает оценку 15 главных областей: I - «взаимоотношения с людьми»; II - «подражание»; III - «эмоциональные реакции»; IV - «моторную ловкость»; V - «использование предметов»; VI - «адаптационные изменения»; VII - «зрительную перцепцию»; VIII - «слуховую перцепцию»; IX - «вкусовую, обонятельную, тактильную перцепцию»; X - «тревожные реакции, страхи»; XI - «вербальную коммуникацию»; XII - «невербальную коммуникацию»; XIII - «общий уровень активности ребенка»; XIV - «уровень и последовательность познавательной деятельности»; XV - «общее впечатление клинициста». Оценка данных областей градируется на четыре степени - от поведения ребенка, соответствующего возрасту, до сильно отклоняющегося от обычного и не соответствующего возрасту (1,0-1,5-2,0-2,5-3,0-3,5-4,0 баллов). Сумма баллов от 15 до 30 подтверждает, что обследуемый ребенок не аутичный, от 30 до 37 баллов свидетельствует об умеренной степени аутизма, а - от 37 до 60 баллов ребенок имеет тяжелый аутизм.

В нашей работе при проведении теста сравнивались показатели поведения исследуемых детей с аналогичными показателями детей КГ. Используемые шкалы позволяли оценить все особенности и изменения в поведении ребенка, которые не входили в границы нормы. Проводилось подробное изучение с учетом всей

достоверной информации, отражающей психическое и физическое состояние ребенка в момент тестирования. Помимо оценки поведения ребенка лечащим врачом и психологом, обязательно фиксировались результаты осмотра узких специалистов и назначенного санаторного лечения по имеющейся у детей соматической патологии. Сведения, полученные от родителей и педагогов пациентов, тщательно изучались.

Оценка степени интеллектуального развития проводилась с помощью теста Векслера WISC (шкала Векслера, тест интеллекта Векслера - Wechsler Intelligence Scale for Children). Диагностическое тестирование по данной шкале предназначено для обследования детей в возрасте от 6,0 до 16,5 лет. Объединяет 12 субшкал, WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale), больше подходящими для тестирования подростков от 16 лет с дополнительными упрощенными заданиями. А вариант WPPSI (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence) можно использовать для тестирования детей 4-6 лет.

Отношение к методике в разных литературных источниках неоднозначное, остается не до конца решенный вопрос о правомерности использования теста Векслера при аутизме, но в то же время, авторитетные авторы (Н.В. Симашкова, 2013) широко используют и ссылаются на диагностическую ценность данного теста [16, 74]. Методика применяется в ходе личной беседы психолога с исследуемым, так как относится к индивидуальному тестированию. Подсчет итоговых цифровых данных предполагает отдельные расчетные значения для общего, вербального и невербального коэффициента интеллекта.

Полученные в исследовании IQ-показатели по Векслеру распределялись следующим образом по суммарному баллу: от 130 баллов и выше – очень высокий IQ; 120-129 баллов – высокий IQ; 110-119 баллов – хорошая норма; 90-109 баллов – средний IQ; 80-89 баллов – плохая норма; 70-79 баллов – пограничная зона; 69 баллов и ниже – умственный дефект. При наличии у обследованных IQ ниже 69 баллов определялась степень умственной отсталости. В соответствии МКБ-10 умственная отсталость относится к рубрике F70-F.73. Так, F70 с IQ 50-69 баллов соответствует

легкой степени умственной отсталости, F71 с IQ 35-49 баллов соответствует умеренной степени умственной отсталости, F72 с IQ 20-34 баллов соответствует тяжелой степени умственной отсталости, F73 с IQ до 20 баллов соответствует глубокой степени умственной отсталости [42-44].

Совокупность тестовых показателей об уровне интеллектуального развития испытуемого ребенка позволяла сделать правильный и корректный вывод с учетом того, что в детском возрасте результаты тестов могут меняться в связи с изменением условий жизни, воспитания и обучения ребенка.

Электроэнцефалографическое обследование.

Метод исследования головного мозга, основанный на регистрации его электрических потенциалов. Обследование проводилось с помощью 19-ти канального электроэнцефалографа «Энцефалан- 13101», фирмы «Медиком». Данная методика проводилась с целью скрининга для исключения из исследования пациентов, имеющих на ЭЭГ эпилептиформную активность или сниженный порог судорожной готовности головного мозга.

В соответствии с состоянием пациентов проводилась либо только фоновая запись, либо проведение функциональных проб в следующей последовательности: фоновая запись проводилась в течении 3 минут, далее использовались нагрузочные пробы с открыванием и закрыванием глаз – по 30 секунд каждая, при возможности выполнения ребенком проводилась проба с гипервентиляцией в течении 3 минут или фотостимуляция продолжительностью до 1 минуты. Изучались и описывались такие показатели как частота (α , β , θ , δ), их амплитуда, фаза, локализация, зональность распределения, межполушарная асимметрия, реакции на проводимые нагрузки.

Интерпретация данных ЭЭГ у детей с РАС осуществлялась с использованием системы классификации клинических заключений по электроэнцефалографии «ЭЭГ-Тезаурус» [176].

Биохимические исследования

Определение содержания серотонина в сыворотке крови проводилось с применением набора реагентов для иммуноферментного определения серотонина в сыворотке (плазме) крови «ELISA», IBL International, Germany.

Определение GABA проводилось с использованием набора иммуноферментного набора для количественного *in vitro* определения гамма-аминомасляной кислоты в образцах сыворотки, плазмы или мочи «GABA ELISA Kit», Immundiagnostik, Germany.

Определение β -эндорфина проводилось с использованием набора реагентов для иммуноферментного определения пептидов в сыворотке крови General Protocol for Peptide Enzyme Immunoassay (EIA), Peninsula Laboratories, LLC, USA.

Определение окситоцина проводилось с использованием набора реагентов для иммуноферментного определения пептидов в сыворотке крови General Protocol for Peptide Enzyme Immunoassay (EIA), Peninsula Laboratories, LLC, USA.

Определение NGF проводилось с использованием набора реагентов для иммуноферментного определения в сыворотке крови Ray Bio Human Beta-NGF, ELISA Kit Protocol, Ray Biotech, Inc.

Определение BDNF проводилось с использованием набора реагентов для иммуноферментного определения в сыворотке крови Human BDNF Immunoassay «Quantikine ELISA», R&D Systems, Inc., USA. Определение белка S-100 β проводилось с использованием ИФА набора CanAg S100 EIA «FUJIREBIO», Diagnostics, Inc., Sweden.

Определение белка теплового шока Hsp27 проводилось с использованием ИФА набора Human Hsp27 Platinum ELISA «eBioscience», Austria.

Определение содержания белка теплового шока Hsp70 с использованием набора реагентов для иммуноферментного (ИФА) определения Hsp70 в сыворотке крови BCM Diagnostics, Germany. У всех детей ОГ и КГ забор крови проводился утром натощак, забиралось в пробирку 10 мл крови.

Далее, через 4 часа кровь центрифугировалась и отделившуюся сыворотку отбирали лабораторной пипеткой и распределяли по 0,2 мл в маркированные на каждого пациента эпиндорфы, емкостью 1,0 мл. Подготовленный материал транспортировался в течение 10 минут с помощью сумки-холодильника в специальный стационарный холодильник и образцы сыворотки для дальнейших анализов замораживались до $-20-25^{\circ}\text{C}$.

В таблице 2.1 представлены исследуемые показатели у здоровых детей (КГ).

Таблица 2.1 – Исследуемые показатели здоровых детей (КГ)

Показатель обследования	Единица измерения	M	Me	σ	Q1	Q3
серотонин	нг/мл	469,3	463,5	63,9	421,8	517,9
GABA	ммоль/л	0,69	0,64	0,44	0,56	1,11
β -эндорфин	нг/мл	0,13	0,1	0,1	0,01	0,15
окситоцин	нг/мл	3,24	3,15	1,3	2,36	4,03
NGF	пг/мл	28,5	26,7	12,5	19,6	33,4
BDNF	пг/мл	745,66	763,2	125,0	638,22	943,51
Hsp27	пг/мл	2,3	2,4	0,84	1,55	2,75
Hsp70	пг/мл	4,22	4,45	1,09	3,34	5,15
S-100B	пг/мл	190,84	187,5	47,57	167,04	229,44

2.3 Статистические методы обработки результатов

Анализ данных проводился при помощи программного обеспечения STATISTICA for WINDOWS 6.0 (фирма StartSoft, США) [351, 352].

Полученные цифровые данные были статистически обработаны следующими методами вариационной статистики:

- нормальность распределения параметров в выборке определялась по критериям Колмогорова-Смирнова;

- проводился вариационный анализ всех исследуемых параметров и определение среднего арифметического значения (M), среднего квадратического отклонения (σ), медианы (Me), а также интерквартильного размаха ($Q1$; $Q3$), где $Q1$ – 25-й перцентиль и $Q3$ – 75-й перцентиль стандартного отклонения (σ);

- статистическая значимость различий проводилась для исследуемых параметров непараметрическими методами: для зависимых выборок – Т-критерий Вилкоксона, для независимых выборок – U-критерий Уитни. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости приняли равным 0,05;

- применили корреляционный анализ с использованием непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r) для установления зависимости между изучаемыми признаками, а силу взаимозависимости показателей рассматривали в диапазонах: сильная – $r > \pm 0,7$; средняя – $\pm 0,5 - \pm 0,69$; умеренная – $\pm 0,3 - \pm 0,49$; слабая – $\pm 0,2 - \pm 0,29$; очень слабая – $\pm 0,19$;

- качественные показатели представлялись как в виде абсолютных чисел, так и доли (%) от общего числа признаков в целом или в соответствующей группе;

- факторное влияние оценивали по факторному дисперсионному анализу (ANOVA) на выраженность и степень взаимовлияния исследуемых факторов на полученный результат, отраженный в изучаемом наборе переменных;

- объясняли связи между исследуемыми признаками с помощью факторного анализа с целью обнаружения скрытых и характерных для многих факторов, число которых определяли с помощью критерия Kaiser и критерия “каменистой осыпи”. Методика заключалась в следующем: для выделения данных факторов сначала использовали метод главных компонент, а после нахождения пространства общих факторов проводили вращение факторных нагрузок с целью как максимизации величин факторных нагрузок выделенных факторов, так и для достижения максимально “интерпретабельного” решения. Вращение осуществляли

известными методами: варимакс, биквартимакс, квартимакс, эквимакс для исходных и нормализованных факторов [347-349].

Измерения и исследования, использованные в работе, осуществлялись на медицинском оборудовании с метрологической ежегодной поверкой.

2.4 Методы санаторно-курортного лечения детей с расстройствами аутистического спектра

Для оценки эффективности применяемых комплексов санаторного лечения, и в соответствии с исследовательскими задачами, исходная ОГ группа детей с РАС и КТ распределены на четыре группы по применяемым комплексам лечения:

I группа (30 детей) с РАС, которые получили базисный курс санаторного лечения.

II-A группа (44 ребенка) на фоне базисного санаторно-курортного лечения получила курс йодобромных ванн.

II-B группа (48 детей) на фоне базисного санаторно-курортного лечения получила курс ванн с бишофитом.

III-A группа (46 детей) на фоне базисного санаторно-курортного лечения получила курс лечебного плавания по методике Булгаковой Н.Ж.

III-B группа (47 детей) на фоне базисного санаторно-курортного лечения получила курс лечебного плавания с элементами погружений и занырявания.

IV группа (44 ребенка) которые на фоне базисного санаторного лечения получила курс иппотерапии.

Дети, больные с РАС, получали общий курс санаторного лечения, объединяющего три этапа:

- 1 этап – адаптационный. Проводится для привыкания и акклиматизации пациента, а также проведения клинических и лабораторных исследований (3 дня);

- 2 этап – лечебный. Назначался лечащим врачом, который определял его продолжительность и объем лечебных мероприятий, что зависело от поставленных целей и длительности пребывания ребенка в санатории, и составлял стандартно 17-19 дней (с учетом длительности путевки 21-24 дня);

- 3 этап – заключительный. Обязательное повторное обследование детей для оценки динамики изменения клинических и биохимических показателей, а также подготовку к переходу на домашний режим с рекомендациями по дальнейшему наблюдению и лечению по месту жительства. Его длительность составляла 1-2 дня.

Проводимое санаторно-курортное лечение было представлено двумя важными разделами: первый – общего воздействия на организм, второй – лечение имеющихся у пациента неврологических, психологических или психиатрических симптомов заболевания.

Общее воздействие всегда направлено обеспечивало повышение защитных сил организма ребенка и включало курсы проведения индивидуального режима физических нагрузок, правильного питания с учетом соматических заболеваний, а также использования климатолечения. Специфические лечебные мероприятия психологических нарушений для больных детей с РАС были направлены на снижение аутистических проявлений поведения, улучшение речи, моторики, стимуляции темпов психического развития. Коррекционная работа проводилась мультидисциплинарной группой специалистов различного профиля, включая педиатра, психоневролога, логопеда, дефектолога, психолога, педагога-воспитателя.

Базисное санаторно-курортное лечение для детей с РАС включало: энергетически сбалансированное и полноценное питание с повышенным содержанием витаминов и микроэлементов. Щадящий режим дня. Использование климатолечения: аэротерапия определенного по времени пребывания на воздухе в зависимости от сезона года, пешеходные прогулки, групповые игры на воздухе, солнечные ванны при температуре воздуха выше 19°C согласно I режима до четырех доз и не ниже 17°C по II режиму климатотерапии до шести лечебных доз;

гелиотерапия во время пребывания на воздухе ребенок получает солнечные ванны рассеянной радиации в утренние часы на берегу моря в лечебных временных дозах (1/4 биодозы) по I (при РЭЭТ 16–21°С от 1 до 4 лечебных доз) и II (при РЭЭТ от 15 до 23°С до 6 лечебных доз) режимам, курс 15 процедур; талассотерапия с июня по август по первому режиму, при температуре воды в море не ниже 18 - 19°С и по второму режиму, когда температура воды - 20-21°С, ежедневно.

Лечебная физкультура с использованием специальных тренажеров и приспособлений для преодоления моторной неловкости, улучшения координации движений, увеличения силы гипотрофированных мышц, разработки мелкой моторики пальцев кисти. Лечебная гимнастика проводилась с использованием игровых методик.

Ручной общий массаж, ежедневный курс до 10 процедур длительность 20 минут. Занятия с дефектологом в течение 30-40 минут, через день, №10. Данный комплекс лечения получали дети I группы.

Исследуемые II группы на фоне базисного СКЛ проходили курс бальнеотерапии.

Группа II-А на фоне базисного СКЛ получила курс йодобромных ванн с концентрацией йода до 10 мг/л и брома до 25 мг/л, при температуре воды 36-37°С, продолжительностью процедуры до 10 минут, курс лечения - 10 процедур, проводимых 3-4 раза в неделю.

Группа II-Б одновременно с основным санаторным лечением получила курс ванн с бишофитом с концентрации последнего до 10 г/л при температуре воды до 35-36°С, продолжительностью до 10 минут, курс лечения составлял 10 процедур, проводимых 3-4 раза в неделю.

Дети III группы на фоне базисного СКЛ проходили курс гидрокинезотерапии.

Дети III-А группы на фоне базисного СКЛ проходили курс обучения лечебному плаванию по методике Булгаковой Н.Ж. Комплекс ЛП включал ежедневные занятия плавания по выбранной методике до 10 дней, при t воды – 25-27°С, с обучением

элементам плавания по методике Булгаковой Н.Ж. с обучением проплыва и проведением в воде физических упражнений под контролем инструктора - реабилитолога.

Методика ЛП при РАС зависит во многом от степени тяжести пациента и его интеллектуального развития и может варьировать от овладения навыками держаться на воде (в вертикальном и/или горизонтальном положении) до освоения стилей плавания. ЛП проводилось в бассейне санатория с минеральной термальной водой. Купание в бассейне сочеталось с ЛП в спокойном, медленном темпе и слабой или средней физической нагрузкой. Больные, не умеющие плавать, передвигались по дну бассейна, имитируя плавание в указанном темпе. Через каждые 25 метров у бортика бассейна был показан кратковременный отдых – спокойное стояние в воде с проведением 10 выдохов в воду. ЛП осуществлялось в строгом соответствии с санитарными нормами и в сопровождении пациента инструктором-реабилитологом. После ЛП больные принимали теплый душ с пресной водой. Затем рекомендовался отдых в течение 20-30 минут (в сопровождении родителей).

Дети III-Б группы на фоне базисного СКЛ проходили курс лечебного плавания с элементами погружений и занырявания (фридайвинга), которое включало также 10 ежедневных занятий, t воды – 25-27°С, с обучением и активным овладением навыками плавания, а также, обязательным свободным нырянием в длину и глубину с помощью игр и вспомогательных предметов под контролем реабилитолога. Считается, что при этом методе ребенок сам чувствует и может определять длительность своего пребывания под водой, которое в любом случае контролировалось инструктором (в среднем от 1 до 6 секунд).

Подготовка и методика овладения плаванием схожа с методикой ЛП. Оригинальным и основным дополнением к ЛП является овладение навыкам свободного погружения или ныряния в длину и глубину. Подсобным материалом, необходимым для моделирования игровых ситуаций являются предметы с утяжелением (разноцветные и яркие кольца, мячики, игрушки), которые врассыпную

располагаются на дне бассейна. Реабилитолог на первом этапе закрепляет овладение элементарными навыками плавания, в дальнейшем, ребенок обучается навыкам задержки дыхания, и далее, заныриванию под воду в глубину и длину. Постепенно ребенок начинает заныривать под воду и собирать расположенные на дне игрушки, самостоятельно регулируя, на какое по длительности время он может задержать дыхание, сколько при этом предметов он может собрать.

Реабилитолог постепенно усложняет задания, но ключевым моментом в данной методике является самостоятельное регулирование длительности гипоксических (нахождение под водой и задержкой дыхания) и гипероксических (выныривание и глубина вдоха над водой) эпизодов. Занятия проводятся в медленном темпе, учитывая состояние и настроение ребенка. Дальнейшие инструкции аналогичны как при ЛП.

Дети IV группы на фоне санаторно-курортного этапа лечения получали курс иппотерапии. ИТ проводилась на базе ФГБУ «Евпаторийский военный детский клинический санаторий имени Е.П. Глинки» МО РФ, г. Евпатория. Курс ИТ проводился с участием родителей и под контролем медицинского инструктора с частотой 3-4 раза в неделю и продолжительностью до 30 минут. ИТ всегда начиналась со знакомства с животным, кормления или сидения на лошади, а в дальнейшем, овладением навыками езды верхом (катание на лошади верхом в медленном темпе с поддержкой инструктором).

Дети группы сравнения были разделены на четыре одинаковые группы и получали такой же объем санаторного лечения с включением в каждой дополнительного курса лечения, аналогичного представленным в основных группах.

При опросе родителей установлено, что 173 (66,7%) ребенка на санаторно-курортное лечение поступили впервые.

ГЛАВА 3

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

По полученным из анамнеза и амбулаторных карт пациентов данным было установлено, что в исследуемой группе детей, своевременный диагноз РАС был установлен у 61 (23,6%) ребенка, что позволило вовремя начать лечебно-коррекционные мероприятия, а у 198 (76,4%) детей диагноз был выставлен к 5-7 годам, что можно отнести, по мнению большинства специалистов, к поздней диагностике. Так, только у 15 (5,8%) детей диагноз РАС до 3 лет, у 46 (17,8%) детей – к 4 годам, у 98 (37,8%) детей - к 5 годам, у 73 (28,2%) - к 6 годам и у 27 (10,4%) - к 7 годам. При опросе родителей по выявлению, так называемых «красных флажков» аутизма [47, 57] - ранние признаки первазивных нарушений развития у детей в возрасте до 2 лет, было отмечено, что 192 (74,1%) родителя уже в раннем возрасте отмечали нарушения психического развития ребенка, однако, из них только небольшая часть обратилась своевременно к специалистам. На рисунке 3.1 представлено распределение ранних признаков первазивных нарушений развития у детей с РАС.

При анализе «красных флажков» аутизма выявлено, что уже к 2 годам родители отмечали такие симптомы: отсутствие «указательного жеста» и непривлечение внимания других к чему-либо – 167 (64,5%) детей; несогласованность, отсутствие понятной другим невербальной коммуникации – 195 (75,3%) детей; отсутствие подражания действиям с предметами – 132 (50,9%) ребенка; отсутствие реакции на имя - 185 (71,4%) детей; наличие повторяющихся движений и поз – 163 (62,9%) ребенка. Однако, только 27 (10,4%) родителей своевременно обратилась к специалистам с жалобами на нарушение развития ребенка. Полученные данные можно расценивать как недостаточную осведомленность и информированность родителей и врачей педиатров в отношении клинических проявлений первазивных

расстройств развития, а, следовательно, и позднее обращение за специализированной психиатрической помощью.

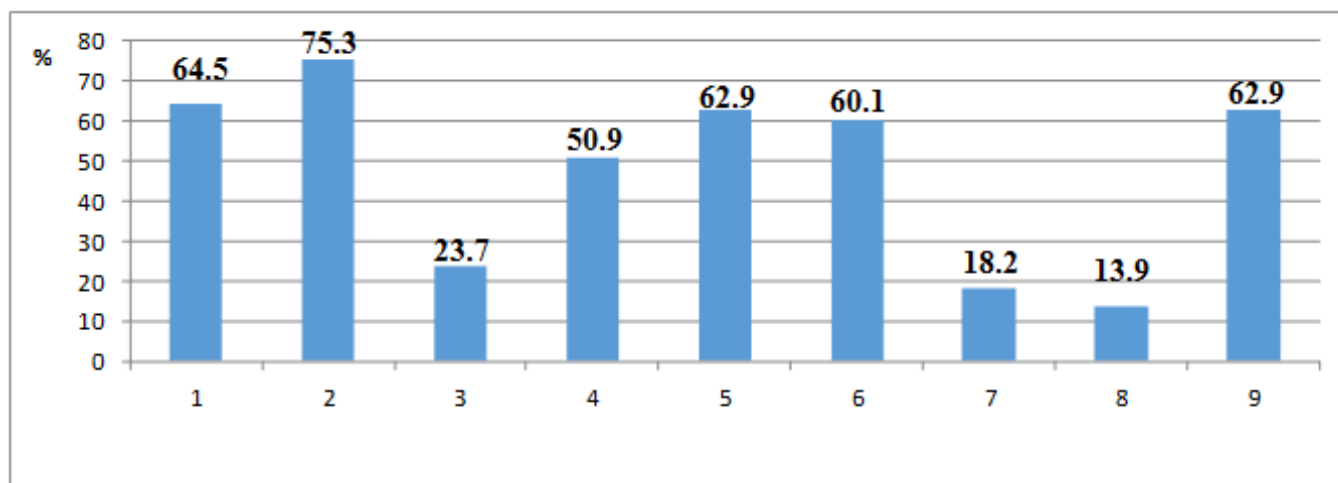


Рисунок 3.1 - Распределение ранних признаков pervasive нарушений развития у детей с расстройствами аутистического спектра

Примечание: 1 – не привлекает внимание других к чему-либо; 2 – несогласованность, отсутствие понятной другим невербальной коммуникации; 3 – не пытается разделить с кем-нибудь интересы или удовольствие; 4 – не подражает действиям; 5 – отсутствие направленного взгляда; 6 – не отзывается на имя; 7 – не проявляет тепла и внимания; 8 – необычные интонационные модуляции речи; 9 – повторяющиеся движения, позы.

При работе с медицинской документацией выявлено, что до постановки диагноза РАС, большинству детей – 214 (82,6%) предшествовали диагнозы: синдром дефицита внимания с гиперактивностью, задержка психо-речевого развития, и в этот период дети наблюдались у невролога и получали ноотропное медикаментозное лечение, что значительно задерживало своевременную диагностику РАС и начало специализированного психиатрического лечения. У 89 (34,4%) детей родители не обращались или откладывали визит к врачу по поводу отклонений в развитии ребенка, обосновывая неадекватность поведения ребенка сложным характером, избалованностью, стрессом, полученным ребенком при определенных обстоятельствах. При опросе родителей, было отмечено, что даже при обращении ими внимания на нарушение поведения ребенка, в большинстве случаев (у 205 – 79,2%

детей) родители находили оправдание и объяснения данным эффектам в течение долгого периода. Необходимо также отметить, что у 13 (5,0%) детей, родители так и не согласились с диагнозом аутизм, который был поставлен психиатром и считали его ошибочным, однако, довольно благосклонно принимали термин РАС, считая, что в таком случае ребенок имеет некоторые легкие симптомы, характерные для аутизма.

Вышеперечисленное интервьюирование родителей свидетельствует о необходимости проведения психообразовательной работы как среди родителей, так и врачей общей практики, что даст возможность ранней диагностики первичного развития ребенка, а, следовательно, и раннего начала лечения, улучшения качества жизни людей с РАС, обеспечения более высокого уровня функционирования и инклюзии ребенка в социум. По анализу факторов риска, ассоциированных с РАС, нами были получены следующие данные, представленные на рисунке 3.2.

В развитии аутистических расстройств большое значение имели следующие факторы: возраст родителей на момент рождения ребенка (отца и матери) от 40 лет и старше были у 67 (25,9%) и 57 (22,0%) родителей, соответственно; наличие признаков гипоксически-ишемического повреждения головного мозга ребенка во время беременности и родов с низким баллом по шкале Апгар до 6 баллов, а также проведенные реанимационные мероприятия по различным причинам (пребывание в отделении реанимации новорожденных) у 89 (34,3%) пациентов; наличие пороков развития нервной системы, подтвержденные нейровизуализационными методами обследования, которые имелись у 52 (20,0%) детей; курение матери отмечалось в 45 (17,3%) случаях. Большинство пациентов проживало в больших городах – 188 (72,6%) семей. Родители детей, участвующих в исследовании, отмечали, что многие родственники имели расстройства речи и речевой артикуляции разных форм, у некоторых имелись даже психические заболевания, требующие постоянной медикаментозной коррекции, таких как шизофрения, биполярное расстройство и аутизм, а часть родителей отмечали у родственников наличие депрессивных или аффективных эпизодов. Выделены и семейные случаи эпилепсии – 50 (19,3%) семей.

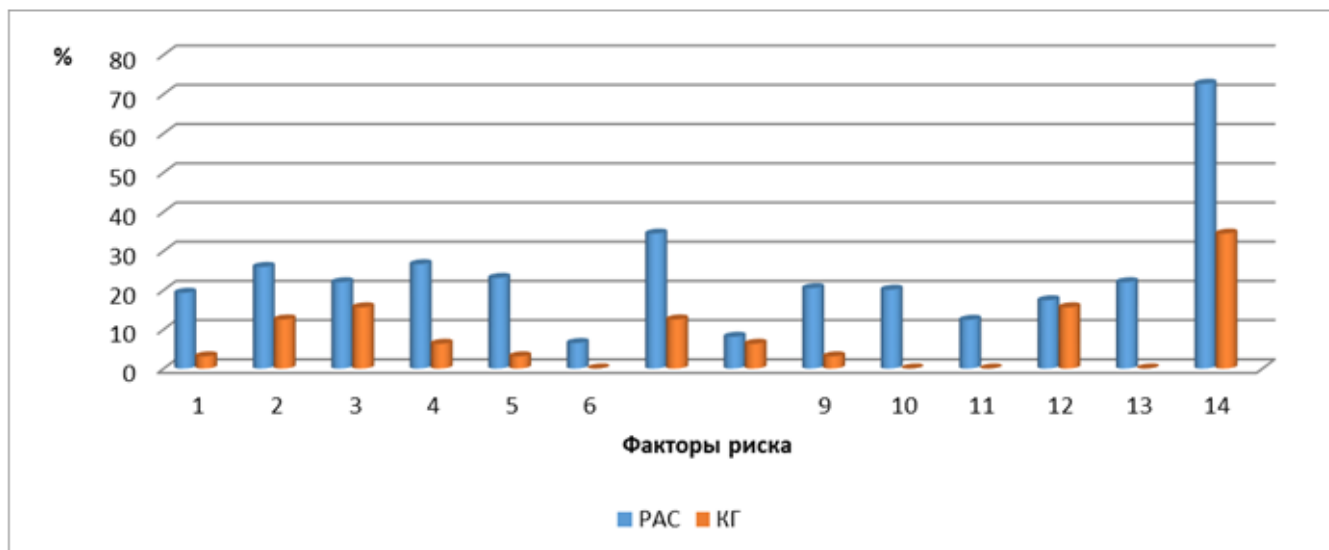


Рисунок 3.2 - Удельный вес основных факторов риска у детей с расстройствами аутистического спектра и контрольной группы, %.

Примечание: 1 – наличие аутизма, других форм РАС, шизофрении и других психозов, аффективных расстройств и других психических и поведенческих расстройств в семейном анамнезе; 2 – возраст матери старше 40 лет на период зачатия ребенка; 3 – возраст отца старше 40 лет на период зачатия ребенка; 4 – инфекционные заболевания во время беременности; 5 – угроза прерывания беременности в первые 20 недель гестации; 6 – зачатие путем экстракорпорального оплодотворения; 7 – признаки асфиксии во время родов (низкий балл по шкале Апгар), а также проведение реанимационных мероприятий после рождения; 8 – родовспомогательные операции (кесарево сечение); 9 – недоношенность (возраст гестации меньше 38 недель); 10 – врожденные пороки головного мозга; 11 – врожденные пороки других органов; 12 – табакокурение матери; 13 – прием в течении года до беременности и/или во время беременности препаратов вальпроевой кислоты, антидепрессантов, антибиотиков; 14 – проживание в больших городах и их пригородах

Другие факторы риска также представлены, но не имели выраженную распространенность. Они имели определенное значение в риске развития РАС. Например, инфекционные заболевания женщины во время беременности (ОРВИ, бронхит, пневмония, холецистит, пиелонефрит, хламидиоз, носительство ЦМВ и герпеса) выявлены в анамнезе у 69 (26,6%) матерей. Угроза невынашиваемости в первой половине беременности была у 60 (23,1%) матерей, дети с РАС, зачатые методом экстракорпорального оплодотворения отмечены в 17 (6,5%) случаях. Операция по родоразрешению кесаревым сечением было у 29 (11,2%) матерей, рождение ребенка ранее 38 недель беременности выявлено у 53 (20,5%) детей,

врожденные пороки развития сердца, мочеполовой системы и ЖКТ были у 32 детей (12,3%). Проведение медикаментозной терапии маме ребенка с РАС в период беременности или зачатия с использованием таких препаратов, как вальпроевая кислота, антидепрессантов, антибиотиков было выявлено в 57 (22,0%) случаях, что нужно учитывать в аспекте не самих фармпрепаратов, а для выявления причины, по которой данные медикаменты применялись (аффективные состояния, депрессии, эпилепсия, инфекционные заболевания). В 21 (8,1%) случае родители связывали начало заболевания с вакцинацией.

Для того, чтобы выявить как можно меньше скрытых общих факторов, которые, точно описывающих наблюдаемые связи между факторами риска развития РАС и тяжестью заболевания, мы проведен факторный анализ. Значимые факторы в модели были изучены с помощью критерия “каменистой осыпи” (scree-test) и критерия Kaiser, выделив 3 наиболее значимых фактора в исследуемой модели. Факторные нагрузки выделенных факторов риска развития РАС в исследуемой группе детей представлены в таблице 3.1.

Описанная дисперсия составила 34,8%, а процент организованной дисперсии, который был наивысшим, приходился на фактор 1 – 18,9% (expl. Var. = 3,4160 (дисперсия), Prp. Totl = 0,1897 (доля дисперсии)), значимость второго фактора составила 8,8% (expl. Var. = 1,5925 (дисперсия), Prp. Totl = 0,0884 (доля дисперсии)) и значимость третьего фактора составила 7,1% (expl. Var. = 1,2793 (дисперсия), Prp. Totl = 0,0711 (доля дисперсии)).

Таким образом, значимые факторные нагрузки отдельно каждого фактора риска не имели достоверные значения (были менее 0,7), что говорит о том, что в данной группе детей с РАС не выделено преобладание того или иного фактора риска, а многофакторный анализ позволил выделить три взаимосвязанных и значимых фактора из множества рассмотренных.

Таблица 3.1 - Факторные нагрузки факторов риска развития расстройств аутистического спектра.

Изученные признаки	Факторные нагрузки		
	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
Пол	0,149858	-0,055959	0,119537
Возраст	-0,051514	0,303175	-0,464678
Тяжесть	0,440509	-0,611027	0,232970
Возраст отца старше 40 лет	-0,438971	-0,187099	-0,293050
Возраст матери старше 40 лет	-0,286956	-0,432870	-0,187653
Гипоксия в родах	-0,543545	0,009840	0,020493
Органическое поражение головного мозга	- 0,599594	-0,064037	0,202243
Табакокурение	-0,379900	-0,228756	0,120268
Проживание в больших городах	0,079487	-0,151895	-0,475796
Психические заболевания у родственников	-0,441862	-0,264147	-0,457695
Инфекционные заболевания во время беременности	-0,417518	-0,089725	0,050026
Угроза прерывания беременности	-0,547866	0,038805	0,163892
Оплодотворение ЭКО	-0,367738	-0,399521	-0,224743
Родоразрешение «кесаревым сечением»	-0,484291	-0,153214	0,066974
Недоношенность	-0,619258	0,174547	0,250708
Врожденные пороки органов	-0,597974	0,115588	0,396828
Прием во время беременности медикаментов	-0,478364	-0,074451	-0,120768
Expl. Var	3,416014	1,592559	1,279331
Prp. Totl	0,189779	0,088476	0,071074

Первый фактор можно считать смешанным, поскольку четко выделяются его составляющие – органическое поражение мозга, гипоксия в родах, недоношенность, угроза невынашивания беременности, инфекционные заболевания во время беременности (факторы, в большей мере коррелирующие с гипоксически-ишемическими поражениями нервной системы), а также, возраст папы старше 40 лет, психические заболевания у родственников, табакокурение, прием во время беременности медикаментов (факторы, влияющие на генетические мутации).

Второй фактор связан со здоровьем матери и его основные составляющие – это возраст мамы старше 40 лет, курение матери во время беременности, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), неблагополучный акушерский анамнез. Все эти факторы связаны со здоровьем матери до- и во время беременности.

Третий фактор можно оценить как фактор генетических мутаций и эпигенетических нарушений, который включает сочетание факторов риска,

оказывающих неблагоприятное воздействие на развитие плода во время беременности и родов (возраст отца старше 40 лет, психические заболевания у родственников, проживание в больших городах (связано с загрязнением окружающей среды), пороки развития органов и стигмы дисэмбриогенеза).

В таблице 3.2 представлено распределение факторов риска в зависимости от формы РАС. Отмечено, что из проанализированных нами факторов риска РАС, при синдроме Аспергера выявлено большее число детей, имеющих родственников с психическими и поведенческими нарушениями, возраст матери и отца на период зачатия старше 40 лет и проживание в районе больших городов.

Таблица 3.2 - Распределение факторов риска в зависимости от формы расстройств аутистического спектра, n, %.

Диагноз/ Факторы риска	F 84.0		F 84.1		F 84.5		всего		КГ	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Психические заболевания у родственников	18	6,9	23	8,9	9	3,5	50	19,3	1	3,1
Возраст матери старше 40 лет	20	7,7	28	10,8	9	3,5	57	22,0	4	12,5
Возраст отца старше 40 лет	17	6,6	39	15,1	11	4,2	67	25,9	5	15,6
Инфекционные заболевания во время беременности	29	11,2	36	13,9	4	1,5	69	26,6	2	6,3
Угроза прерывания беременности	24	9,2	33	12,7	3	1,2	60	23,1	1	3,1
Оплодотворение ЭКО	8	3,0	9	3,5	-	-	17	6,5	-	-
Гипоксия в родах	30	11,6	55	21,2	4	1,5	89	34,3	4	12,5
Родоразрешение «кесаревым сечением»	9	3,5	15	5,8	5	1,9	29	11,2	2	6,3
Недоношенность	16	6,2	35	13,5	2	0,8	53	20,5	1	3,1
Органическое поражение головного мозга	24	9,2	28	10,8	-	-	52	20,0	-	-
Врожденные пороки органов	7	2,7	25	9,6	-	-	32	12,3	-	-
табакокурение матери	24	9,2	14	5,4	7	2,7	45	17,3	5	15,6
Прием во время беременности медикаментов	30	11,6	23	8,9	4	1,5	57	22,0	-	-
Проживание в больших городах	96	37,1	78	30,1	14	5,4	188	72,6	11	34,4

При детском аутизме (синдром Каннера, инфантильный психоз) в большей степени встречаются факторы, повышающие риск новых мутаций генов при зачатии, а также, эпигенетических нарушений генома и эксайтотоксических повреждений в

нервной системе при внутриутробном развитии ребенка – возраст отца на период зачатия старше 40 лет, курение и проживание в больших городах.

При атипичном аутизме несколько преобладают факторы риска перинатального повреждения головного мозга, такие как инфекционные заболевания беременной, угроза выкидыша в первой половине беременности, низкий балл при рождении по шкале Апгар, возраст гестации менее 38 недель, врожденные повреждения ЦНС.

Учитывая результаты изучения амбулаторных карт, проведенного тестирования, и заключений узких специалистов, у детей выявлена соматическая патология, распределение которой наглядно представлено на рисунке 3.3.

Так, заболевания нервной системы определялись у 189 (72,9%) детей. Из них органическое поражение головного мозга было у 52 (20,0%) детей (гипоплазия долей мозжечка, лейкомаляция белого вещества, гипоплазия мозолистого тела, миндалина, гиппокампа, наличие субарахноидальных кист); гидроцефалия (компенсированная, субкомпенсированная, декомпенсированная с шунтированием) – в 22 (8,5%) случаях; симптоматическая эпилепсия в анамнезе (с ремиссией более 3 лет) – у 47 (18,1%) детей; вегетативные нарушения – стойкий дермографизм и гипергидроз – в 64 (24,7%) случаях; нистагм – у 8 (3,1%) детей; легкие признаки поражения пирамидной и экстрапирамидной систем (хождение на «цыпочках», частые спотыкания, нарушение координации, мелкой моторики) – у 89 (34,4%) детей.

Ортопедическая патология выявлена у 160 (61,8%) детей, из них нарушение осанки - у 74 (28,6%) пациентов; плоскостопие – у 56 (21,6%) детей; вальгусная установка стопы – у 35 (13,5%) детей; сколиотическая болезнь – в 27 (10,4%) случаях; деформация грудной клетки – у 12 (4,6%) пациентов.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта выявлены у 84 (32,4%) детей, из которых дисбиоз кишечника – у 36 (13,9%) детей; пороки развития органов пищеварения, оперированные в первые месяцы жизни (атрезия либо стеноз пищевода, кишечника, прямой кишки, болезнь Гиршпрунга, пупочная грыжа, дивертикул Меккеля) – у 12 (4,6%) детей.

Кардиологическая патология, выявленная по месту жительства, наблюдалась у 73 (28,2%) детей, из которой малые аномалии развития сердца (МАРС), такие как дополнительные трабекулы в полости левого желудочка, пролапс митрального клапана выявлены у 56 (21,6%) детей; врожденные пороки сердца (дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, стеноз аортального клапана) – у 11 (4,2%) детей; нарушения ритма сердца – у 10 (3,9%) пациентов.

Заболевания ЛОР-органов выявлены у 71 (27,4%) ребенка, из которых хронический тонзиллит - у 35 (13,5%) детей; хронический синусит – у 21 (8,1%) ребенка; хронический аденоидит – у 19 (7,3%) детей; хронический фарингит – у 17 (6,6%) детей.

Патология мочевыделительной системы отмечалась в 55 (21,2%) случаях, среди которой хронический пиелонефрит был у 26 (10,8%) детей; энурез – у 18 (6,9%) детей; врожденные пороки развития мочевыделительной системы (нефроптоз, дистопия, ротация почек, аномалии развития мочеточников, кисты, рефлюкс-нефропатии) - у 9 (3,5%) детей.

На диспансерном учете у эндокринолога находилось 30 (11,6%) исследуемых, из которых у 11 (4,5%) отмечалась патология щитовидной железы (эндемический зоб, гипотиреоз); ожирение – у 10 (3,9%) пациентов; крипторхизм у 6 (2,3%) мальчиков; сахарный диабет I типа – у 5 (1,9%) детей; низкорослость – у 1 (0,4%) девочки.

Заболевания органов зрения выявлены у 23 (8,9%) детей. Аномалии рефракции выявлены у 15 (5,8%) детей; косоглазие – у 8 (3,1%), частичная атрофия зрительного нерва – у 6 (2,3%) детей.

Дерматологические заболевания отмечались у 17 (6,6%) детей, из которых аллергический дерматит выявлен у 9 (3,5%) детей; витилиго – у 5 (1,9%) детей и аллопеции – у 3 (1,6%) детей.

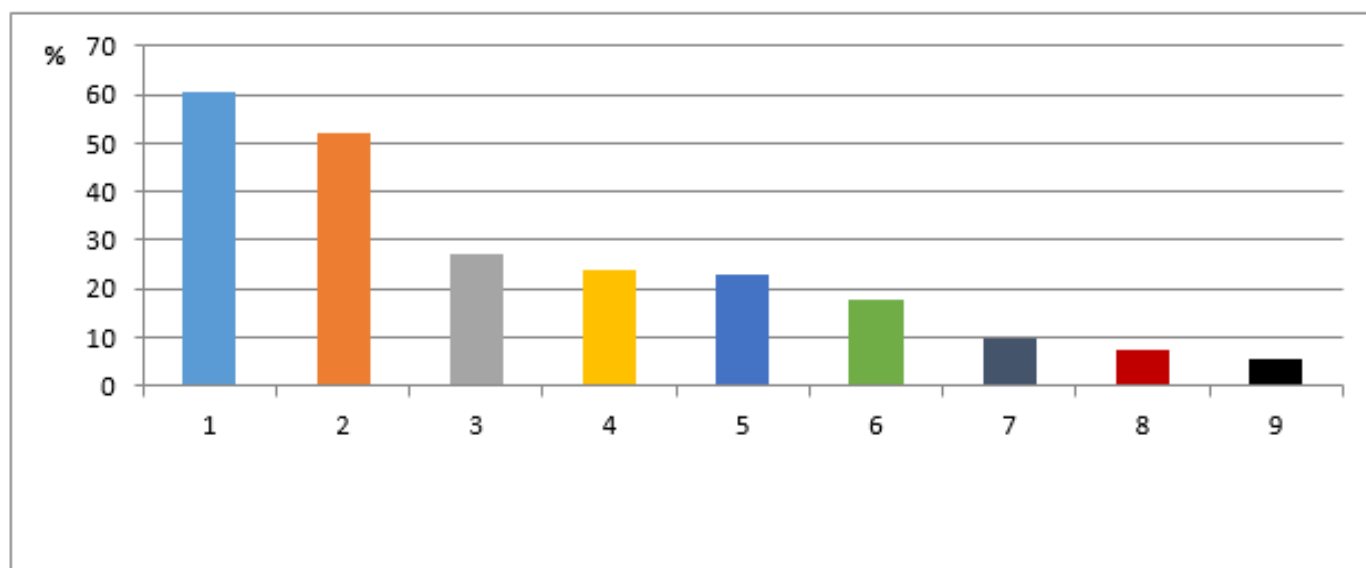


Рисунок 3.3 – Распределение сопутствующей патологии у детей с расстройствами аутистического спектра, %

Примечание: 1 – нервной системы; 2 – ортопедической; 3 – пищеварительной; 4 – сердечно-сосудистой; 5 – ЛОР-органов; 6 – мочевыделительной; 7 – эндокринной; 8 – органов зрения; 9 – кожи

При первичном осмотре родители предъявляли множество жалоб, основные из которых: отсутствие речи, либо скудное ее использование, отсутствие игровой деятельности, невосприимчивость обращенной речи, безразличие к близким родственникам, разборчивость в еде и привязанность к определенному виду пищи, однообразие в действиях (ходят по одной и той же дороге, раскладывают предметы в определенном порядке и др.), повторяющиеся движения (манипуляция руками, прыгание, кружение на месте, бессмысленное повторение слов, фраз), многие родители отмечали гиперактивность, раздражительность, капризность, истерики, нарушение сна, агрессию к окружающим и в ряде случаев аутоагрессию (кусают руки, ударяются головой), отсутствие к определенному возрасту навыков самообслуживания.

Клиническая характеристика РАС включает оценку основных групп симптомов: качественные нарушения социальной реципрокности, коммуникации, перцепторные нарушения и стереотипные формы поведения (таблица 3.3).

Наиболее значительные проявления в симптоматике РАС были в нарушении социальной реципрокности (социального взаимодействия). Они проявлялись даже у детей с РАС при высокофункциональном аутизме: дети не могли установить взаимоотношения со сверстниками, играть с ними в игры, не понимали простые правила игры, у них не было необходимости делиться с окружающими (родителями, детьми, педагогами) своими интересами, желаниями, игрушками, они не испытывали чувства жалости, сочувствия даже к своим родителям, не воспринимали чувства других людей (почему смеются, плачут, удивляются и др.), отсутствовало понимание шуток, сравнения, во многих случаях было трудно привлечь внимание детей, они часто сосредоточивались на каком-то одном объекте или его части, игнорируя более сильные и важные стимулы (ощущение «глухого ребенка»), так называемое «туннельное восприятие», малое использование жестов, мимики, позы, зрительного контакта.

В сфере качественных нарушений у детей с РАС наиболее часто регистрировалось отсутствие речи и попыток компенсировать ее невербальным общением (указательный жест, зрительный контакт), даже при достаточном речевом развитии и хорошем словарном запасе у детей отсутствовала необходимость их использования, они не инициировали сами начало разговора, не могли поддержать общение, часто произносили услышанные ими ранее фразы из мультфильмов, разговора без определенного смысла и соответствия ситуации, не могли правильно использовать личные местоимения (я, ты, вы, они, и др.), очень проблемным было спонтанно играть с другими детьми в игры, дети с РАС не понимали расстановки «ролей» и игры «понарошку».

Сфера стереотипного поведения при аутизме рассматривается как аутостимуляция, а ее наиболее частые проявления – повторяющееся поведение и двигательные стереотипии. В исследуемой нами группе детей с РАС стереотипные

движения были множественными и относились к разным модальностям у 68 (26,3%) детей, у 166 (64,1%) детей стереотипии были в одной модальности и только у 25 (9,6%) детей они отсутствовали.

Таблица 3.3 - Распределение основных клинических симптомов у детей с расстройствами аутистического спектра в зависимости от формы заболевания, n, %.

Клинические симптомы	F 84.0		F 84.1		F 84.5		всего		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Качественные нарушения социальной реципрокности									
Неспособность организовать и поддерживать игру, общение	130	50,2	101	38,9	15	5,8	246	94,9	
Отсутствие спонтанного желания делиться радостью, интересами	126	48,7	77	29,7	10	3,8	213	82,2	
Не понимают эмоции окружающих, шутки, нет жалости	103	39,8	121	46,7	12	4,6	236	91,1	
Трудность привлечения внимания	88	34,0	108	41,7	9	3,5	205	79,2	
Избирательность восприятия стимулов	111	42,9	112	43,2	11	4,2	234	90,3	
Нарушение зрительно-моторной координации	103	39,8	86	33,2	8	3,1	197	76,1	
Своеобразные сенсорные интересы (гиперсистематизация, сверхконцентрация внимания на деталях, гиперчувствительность)	74	28,6	75	28,9	13	5,0	162	62,5	
Качественные нарушения коммуникации									
Задержка или полное отсутствие разговорной речи с отсутствием компенсаторных попыток невербальной коммуникации	127	49,0	95	36,7	2	0,8	224	86,5	
Неспособность инициировать или поддерживать разговор	107	41,3	115	44,4	15	5,8	237	91,5	
Стереотипные, повторяющиеся речевые выражения (речевые штампы)	103	39,8	86	33,2	13	5,0	202	78,0	
Отсутствие разнообразной, спонтанной подражательной игры, игры «понарошку»	114	44,0	125	48,3	14	5,4	253	97,7	
Стереотипные формы поведения									
Стереотипные движения	76	29,3	79	30,5	13	5,0	168	64,9	
Стереотипные и ограниченные модели поведения	105	40,5	98	37,8	12	4,7	215	83,0	
Шаблонное поведение в повседневных ситуациях	101	39,0	117	45,2	12	4,6	230	88,8	
Стойкие увлечения отдельными предметами и их частями	99	38,2	89	34,4	8	3,1	196	75,7	

Так, из зрительных стереотипий встречались манипулирование пальцами и/или размахивание руками перед глазами, рассматривание ярких, мигающих источников света, из слуховых стереотипий - нажимание на уши, из осязательных – трение руки об руку, ковыряние части тела, из вестибулярных – раскачивание из стороны в сторону, из вкусовых – облизывание предметов, из обонятельных – обнюхивание предметов, людей.

Таким образом, клиническая картина детей с РАС многообразна и сложна, а пациенты с данными расстройствами демонстрируют нарушение социального взаимодействия на протяжении всей жизни. Многие специалисты, работающие в данной области, считают, что прогноз данного заболевания во многом связан с уровнем когнитивного функционирования, выраженностью агрессии, гиперактивности, аутостимулирующего поведения, то есть от тяжести и выраженности клинической симптоматики.

После оценки тяжести заболевания с помощью шкалы CARS умеренная степень аутизма выявлена у 127 (49,0%) детей и тяжелая – у 132 (51,0%) детей.

Все балльные показатели сфер шкалы CARS в ОГ, при средней и тяжелой степени тяжести заболевания в основной группе детей с РАС были достоверно выше ($p < 0,001$), показателей контрольной группы, а показатели при тяжелой степени болезни значимо превышали ($p < 0,001$) эти значения при средней степени тяжести заболевания (таблица 3.4).

Несмотря на высоко значимые различия в баллах симптомов, как при тяжелой, так и при средней степени тяжести РАС в сравнении с КГ, при средней степени тяжести заболевания можно выделить более выраженные отклонения в сферах отношения с людьми, адаптации к окружающему, эмоциональных и слуховых реакциях, а также, уровне интеллекта. При тяжелых формах болезни, изменения выявлены во всех сферах.

Таблица 3.4 - Балльная оценка сфер по шкале CARS у детей с расстройствами аутистического спектра в зависимости от тяжести заболевания, $M \pm \sigma$.

Сфера по шкале CARS	Баллы по шкале CARS ($M \pm \sigma$)			
	Общая группа (n=259)	Средняя степень (n=127)	Тяжелая степень (n=132)	КГ (n=32)
Взаимоотношения с людьми	2,81±0,72*	2,3±0,49*#	3,29±0,54*	1,5±0,33
Имитация	2,82±0,72*	2,28±0,42*#	3,35±0,54*	1,65±0,29
Эмоциональная реакция	3,81±0,74*	2,27±0,5*#	3,32±0,53*	1,15±0,23
Владение телом	2,71±0,71*	2,37±0,43*#	3,31±0,45*	1,13±0,22
Использование объектов	2,85±0,64*	2,14±0,41*#	3,25±0,48*	1,21±0,25
Адаптация к изменениям	2,81±0,7*	2,29±0,45*#	3,31±0,51*	1,57±0,41
Визуальная реакция	2,7±0,63*	2,22±0,33*#	3,17±0,49*	1,23±0,25
Слуховая реакция	2,75±0,62*	2,29±0,36*#	3,18±0,46*	1,42±0,25
Вкус, запах и реакция на прикосновение и осязания, их использование	2,55±0,65*	2,09±0,36*#	2,98±0,48*	1,11±0,21
Боязнь или нервозность	2,61±0,65*	2,21±0,42*#	2,98±0,54*	1,19±0,25
Вербальная коммуникация	2,59±0,68*	2,1±0,31*#	3,07±0,59*	1,18±0,24
Невербальная коммуникация	2,43±0,55*	2,0±0,1*#	2,85±0,49*	1,29±0,26
Уровень активности	2,81±0,75*	2,24±0,42*#	3,35±0,58*	1,29±0,3
Уровень и степень интеллектуального отклика	2,88±0,79*	2,26±0,42*#	3,48±0,57*	1,18±0,24
Оценка общего впечатления клинициста	3,04±0,82*	2,39±0,49*#	3,67±0,55*	1,15±0,22
Общий балл	41,11±8,67*	33,42±2,07*#	48,51±5,6*	19,25±3,65

Примечание: * – достоверность различий $p < 0,001$ в сравнении с КГ; # – достоверность различий $p < 0,001$ между средней и тяжелой степенью заболевания.

Оценивая клиническую симптоматику РАС, была выделена группа детей, имеющих выраженную гиперактивность, периодическую агрессию, аутоагрессию, фобии, стереотипии, аффективные состояния, которая условно названа как «группа с гиперактивностью» (ГА), куда отнесены дети с баллами по шкале CARS от 3,0 до 4,0 в сферах II, III, IV, V, VI, X, XIII, XV. Группа с отсутствием либо минимальной вышеперечисленной симптоматикой и балльной оценкой по шкале CARS от 1,5 до 2,5 в вышеуказанных сферах выделена как группа «без гиперактивности» (без ГА). Показатели балльной оценки по шкале CARS данных групп пациентов с РАС представлены в таблице 3.5. Из проанализированных нами данных следует, что в группу с ГА отнесено 155 (59,8%) детей с РАС, а без ГА – 104 (40,2%) пациента.

Таблица 3.5 - Балльная оценка сфер по шкале CARS у детей с расстройствами аутистического спектра в зависимости от клинической группы, $M \pm \sigma$.

Сфера по шкале CARS	Гиперактивность		Уровень интеллекта	
	Без ГА (n=104)	ГА (n=155)	СИ (n=139)	УО (n=120)
Взаимоотношения с людьми	2,55±0,65*#	2,99±0,71*	2,46±0,6*^	3,21±0,63*
Имитация	2,54±0,62*#	3,02±0,72*	2,45±0,58*^	3,26±0,62*
Эмоциональная реакция	2,49±0,67*#	3,03±0,7*	2,46±0,51*^	3,21±0,66*
Владение телом	2,53±0,56*#	3,07±0,6*	2,56±0,56*^	3,17±0,57*
Использование объектов	2,38±0,61*#	2,94±0,69*	2,35±0,59*^	3,13±0,62*
Адаптация к изменениям	2,45±0,58*#	3,05±0,66*	2,45±0,57*^	3,23±0,59*
Визуальная реакция	2,38±0,53*#	2,92±0,6*	2,35±0,47*^	3,1±0,55*
Слуховая реакция	2,45±0,54*#	2,94±0,57*	2,44±0,47*^	3,1±0,57*
Вкус, запах и реакция на прикосновение и осязания, их использование	2,27±0,55*#	2,73±0,59*	2,23±0,47*^	2,91±0,57*
Боязнь или нервозность	2,39±0,57*#	2,75±0,61*	2,35±0,52*^	2,89±0,61*
Вербальная коммуникация	2,34±0,56*#	2,77±0,7*	2,37±0,42*^	3,01±0,66*
Невербальная коммуникация	2,21±0,44*#	2,59±0,57*	2,12±0,33*^	2,79±0,55*
Уровень активности	2,3±0,59*#	3,15±0,65*	2,49±0,65*^	3,18±0,69*
Уровень и степень интеллектуального отклика	2,55±0,68*#	3,11±0,78*	2,44±0,6*^	3,4±0,67*
Оценка общего впечатления клинициста	2,64±0,75*#	3,31±0,76*	2,58±0,67*^	3,58±0,64*
Общий балл	36,45±7,06*#	44,3±8,21*	35,96±5,94*^	47,1±7,43*

Примечание: * – достоверность различий $p < 0,001$ в сравнении с КГ; # – достоверность различий $p < 0,001$ между группами без и с выраженной гиперактивностью; ^ - достоверность различий $p < 0,001$ между группами с сохранным интеллектом и умственной отсталостью.

Таким образом, большое число детей с РАС имели симптомы, значительно осложняющие проведение реабилитационных мероприятий. Значительная часть из них не получала специализированное медикаментозное лечение, назначаемое психиатром – 103 (39,7%) ребенка, которое могло бы скорректировать нежелательную поведенческую симптоматику.

При оценке степени интеллекта, как одного из важных прогностических показателей у детей с РАС было выявлено, что IQ в пограничной зоне (70-79 и выше), а также, количество баллов по шкале CARS от 1,5 до 2,5 в сферах I, VII, VIII, XI, XII, XIV – группа с сохранным интеллектом (СИ) имели 139 (53,7%) детей. Интеллект ниже

нормы (69 и ниже) и баллы по шкале CARS от 3,0 до 4,0 в вышеуказанных сферах – группа с умственной отсталостью (УО) имели 120 (46,3%) детей.

Средние показатели балльной оценки всех сфер по шкале CARS были достоверно выше ($p < 0,001$) в обеих группах – СИ и УО в сравнении с показателями КГ, а также, показатели при УО были достоверно выше ($p < 0,001$) относительно значений при СИ.

При исследовании биоэлектрической активности головного мозга (БАГМ) у детей с РАС выявлено следующее распределение электроэнцефалографических заключений.

У 57 (22,0%) обследованных детей БАГМ находилась в пределах возрастной нормы либо пограничных с нормой состояниях. Так, ЭЭГ полностью соответствующая возрасту и функциональному состоянию ребенка по частотным, амплитудным и пространственно-временным характеристикам, была выявлена у 24 (9,3%) детей. ЭЭГ 33 (12,7%) детей можно было отнести к пограничным с нормой, так как БАГМ не имела патологической активности.

Наибольшая группа ЭЭГ детей была отнесена к имеющим диффузные патологические изменения – 108 (41,7%) детей. В данной группе детей с РАС, имеющих диффузные изменения БАГМ характерным было: отсутствие регулярной нормально-доминантной активности, а выявление вместо нее полиморфных волн активности; нарушение нормальной организации ЭЭГ и отсутствие симметричности волн в симметричных отделах мозга, нарушение нормального распределения основных ритмов и их амплитуды на пленке; наличие диффузных волновых колебаний не характерных для определенного возраста ребенка. Данные изменения в большинстве случаев охватывали передне-центрально-лобно-височные отведения.

Значительное число детей – 76 (29,3%) имели ЭЭГ с признаками дисфункции неспецифических срединных структур мозга (ДНСС). У этих детей с ДНСС в большинстве случаев изменения ЭЭГ носили симметричный характер, имели десинхронизацию волновой активности и проявлялись высокоамплитудными

билатерально-синхронными α -волнами, билатерально-синхронными медленными волнами или вспышками высокоамплитудных колебаний, у части детей отмечалась генерализованная билатерально-синхронная активность θ -, δ -диапазона.

И 18 (6,9%) детей имели на ЭЭГ единичные признаки патологической активности в виде «острая-волна-медленная-волна», «спайки», «острые волны» в виде единичных и/или групповых колебаний.

Проведенный корреляционный анализ у больных с РАС позволил выявить достоверную ($p < 0,05$) среднюю прямую корреляционную связь между гиперактивностью, агрессией и уровнем интеллекта ($r = 0,61$), умеренную прямую корреляционную связь между тяжестью заболевания и гиперактивностью ($r = 0,45$). Однако, полученных данных оказалось недостаточно для выделения факторным анализом фенотипических групп больных с РАС, следовательно, нами будут рассматриваться отдельно клинические группы по уровню гиперактивности, уровню интеллекта и тяжести заболевания.

Сравнительный анализ факторов риска, приводящих к возникновению РАС свидетельствует о том, что у детей ОГ в анамнезе имело место сочетание двух и более факторов, преобладающими из которых были факторы, способствующие возникновению новых генетических мутаций, эпигенетических нарушений генома, эксцитотоксической гибели нейронов, основные из которых – отягощенный семейный анамнез по психическим заболеваниям, возраст родителей старше 40 лет, прием медикаментов матерью, связанный с эпилепсией, депрессией, аффективными нарушениями, табакокурение матерью, а также, общие факторы гипоксически-ишемического поражения нервной системы, основные из которых – инфекционные заболевания беременной, угроза прерывания в первой половине беременности, низкий балл по шкале Апгар и тяжелые состояния ребенка после рождения, требующее проведения реанимационных мероприятий, возраст гестации менее 38 недель, врожденные пороки головного мозга. Также, у детей с РАС отмечалось значительное число сопутствующей патологии.

Проведенный нами анализ факторов риска, приводящих к возникновению РАС свидетельствует о сочетании в анамнезе нескольких индивидуальных факторов у каждого ребенка. На основании факторного анализа выявили три основных фактора, расположенные в порядке убывания значимости: 1 – смешанный, определяемый органическим поражением головного мозга, гипоксией в родах, недоношенностью, угрозой выкидыша, инфекционными заболеваниями матери (факторы гипоксии), а также, возраст отца старше 40 лет, психические заболевания у родственников, табакокурение, прием во время беременности медикаментов (факторы, влияющие на генетические мутации и эпигенетические нарушения); 2 – связанный со здоровьем матери, определяемый возрастом и курением матери во время беременности и зачатием методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), которое связано с неблагоприятным акушерским анамнезом; 3 – фактор генетических мутаций и эпигенетических нарушений, включающий сочетание факторов риска, влияющих на возникновение новых мутаций и общих внешних факторов, оказывающих неблагоприятное воздействие на развитие плода во время беременности и родов (возраст родителей, психические заболевания у родственников, проживание в больших городах, пороки развития органов и стигмы дисэмбриогенеза).

Гендерный анализ распространения РАС у детей обследованной группы, находившихся на санаторно-курортном этапе реабилитации подтверждает преобладание лиц мужского пола и соответствует данным литературы.

Клиническая характеристика детей с РАС многообразна, однако, по мнению большинства специалистов, симптоматика, наиболее затрудняющая, а в некоторых случаях препятствующая проведению психо-коррекционных и реабилитационных мероприятий является гиперактивность, агрессия, аутоагрессия, аффективные состояния, фобии, выявленные у 59,8% детей ОГ.

Оценка уровня интеллекта в обследованной группе детей с РАС показала, что сохраненный интеллект был у 53,7% детей, что является важным прогностическим критерием для более успешной социализации и обучении детей с РАС.

Таким образом, для выявления клиничко-патогенетических основ реабилитации детей с РАС, а также, для установления влияния предложенных комплексов СКЛ на динамику симптомов заболевания таких, как гиперактивность, агрессия, аутоагрессия, уровень интеллектуального развития и тяжесть заболевания необходимо разработать алгоритмы дифференцированного назначения комплексов санаторно-курортного лечения с целью минимизации аутистической клиники и оптимизации эффективности психо-коррекционных и реабилитационных комплексов.

ГЛАВА 4

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Для установления биохимических особенностей у детей с РАС и определения их взаимосвязи с клиническими симптомами заболевания, нами проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование с оценкой состояния нейротрансмиттерных, нейротрофических, стресс-лимитирующих систем.

4.1 Характеристика уровня нейротрансмиттеров (нейромедиаторов, нейромодуляторов) у детей с расстройствами аутистического спектра

4.1.1 Оценка содержания серотонина у детей с расстройствами аутистического спектра

Оценка уровня серотонина у детей с РАС позволила установить, что его значения во всех изучаемых группах была достоверно ниже ($p < 0,001$) в сравнении с КГ (таблица 4.1).

Так, в ОГ средние значения серотонина были достоверно снижены ($p < 0,001$) в сравнении с КГ, показатели у мальчиков и девочек также имели статистически сниженные значения в сравнении с КГ ($p < 0,001$), однако, уровень серотонина у мальчиков был значимо ниже, чем у девочек ($p < 0,001$), указывая на ослабление нейромодуляторного влияния данного нейротрансмиттера у лиц мужского пола.

Оценивая содержание серотонина в зависимости от степени тяжести патологии, выраженной гиперактивности и уровня интеллекта выявлено, что при средней и тяжелой степени РАС, а также, у детей в группах без ГА, ГА, СИ и УО его значения были достоверно ниже в сравнении с КГ ($p < 0,001$), а его содержание при тяжелой степени тяжести, у детей с ГА и УО было достоверно ниже ($p < 0,001$), чем при средней степени, без ГА и СИ, соответственно. Показатели серотонина в группе детей,

имеющих аномалии развития головного мозга, были достоверно ($p < 0,001$) ниже в сравнении с группой без данных нарушений, однако, изменения показателя имелись у всех детей с РАС (таблица 4.1).

Таблица 4.1 - Содержание серотонина в сыворотке крови у детей с расстройствами аутистического спектра (Me (Q1; Q3))

Группа/Показатель		Серотонин, нг/мл Me (Q1; Q3)	Серотонин, нг/мл (Min; Max)	Значимость различий, p
ОГ (n=259)		291,6 (201,9; 376,8)	(104,6; 508,3)	p=0,0001
Пол	мальчики (n=202)	249,7 (184,5; 322,8)	(104,6; 504,6)	p=0,0001 p ₁ =0,0001
	девочки (n=57)	321,5 (217,2; 406,7)	(104,6; 504,6)	p=0,0001
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=127)	352,6 (322,4; 406,5)	(106,5; 508,3)	p=0,0001 p ₁ =0,0001
	тяжелая степень (n=132)	234,6 (167,9; 302,7)	(104,6; 504,6)	p=0,0001
Уровень гиперактивн ости	Без ГА (n=104)	373,1 (302,6; 422,3)	(106,5; 508,3)	p=0,0001 p ₁ =0,0001
	ГА (n=155)	214,3 (152,8; 322,5)	(104,6; 504,6)	p=0,0001
Уровень интеллекта	СИ (n=139)	304,9 (215,6; 389,6)	(106,4; 508,3)	p=0,0001 p ₁ =0,0001
	УО (n=120)	241,5 (175,6; 324,5)	(104,6; 504,4)	p=0,0001
ПРГМ	ПРГМ+ (n=52)	247,2 (168,5; 325,3)	(104,6; 506)	p=0,0001 p ₁ =0,0001
	ПРГМ- (n=207)	338,5 (312,8; 406,5)	(106,5; 508,3)	p=0,0001
КГ	(n=32)	469,3 (421,8; 517,9)	(338,8; 582,2)	
КГ	мальчики (n=22)	483,5 (437,1; 526,4)	(356,2; 582,2)	
	девочки (n=10)	455,7 (401,6; 503,4)	(338,8; 567,8)	

Примечание: p – достоверность различий в сравнении с КГ; p₁ – достоверность различий между соответствующими группами.

Учитывая, что полученные показатели серотонина во всех группах детей с РАС были достоверно ниже в сравнении с КГ, для проверки значимости различия между

средними в разных группах был проведен дисперсионный анализ (ANOVA), с помощью которого сравнивались дисперсии этих групп.

Результаты дисперсионного анализа выявили значимую зависимость уровня серотонина с тяжестью заболевания – $F_{1/1 \text{ df}} = 113,01$, $p = 0,0001$ (рисунок 4.1), наличием выраженной гиперактивности, агрессии - $F_{1/1 \text{ df}} = 12,492$, $p = 0,0004$ (рисунок 4.2), уровнем интеллекта – $F_{1/1 \text{ df}} = 84,913$, $p = 0,0001$ (рисунок 4.3), наличием аномалий развития головного мозга на МРТ - $F_{1/1 \text{ df}} = 15,42$, $p = 0,0001$ (рисунок 4.4) свидетельствуя, что в развитии вышеуказанной клинической картины заболевания низкие значения серотонина занимают одну из ведущих патогенетических мест.

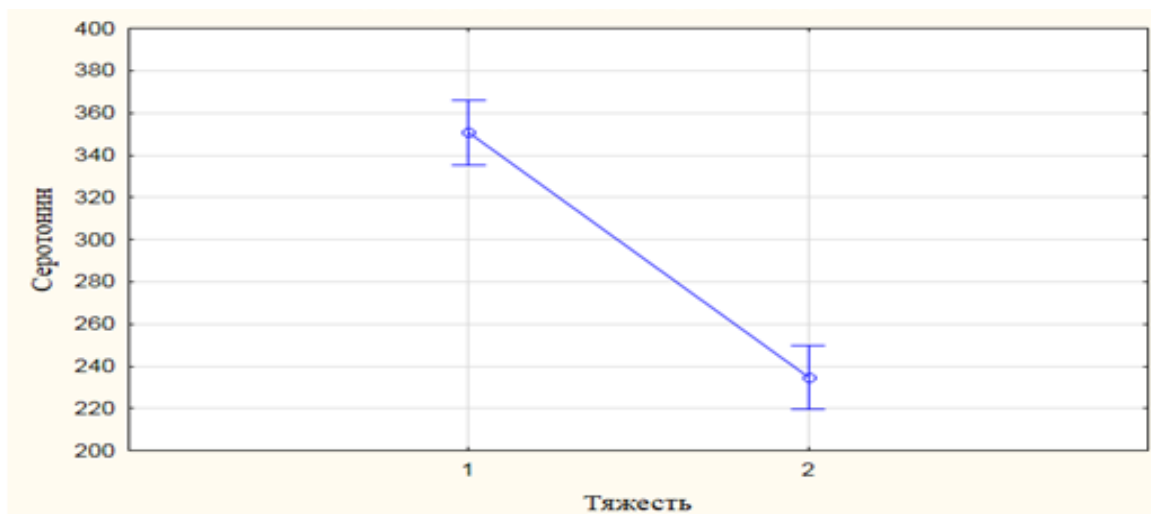


Рисунок 4.1 - График зависимости содержания серотонина и степени тяжести заболевания у детей с расстройствами аутистического спектра

Примечание: 1 – средняя степень тяжести, 2 – тяжелая степень

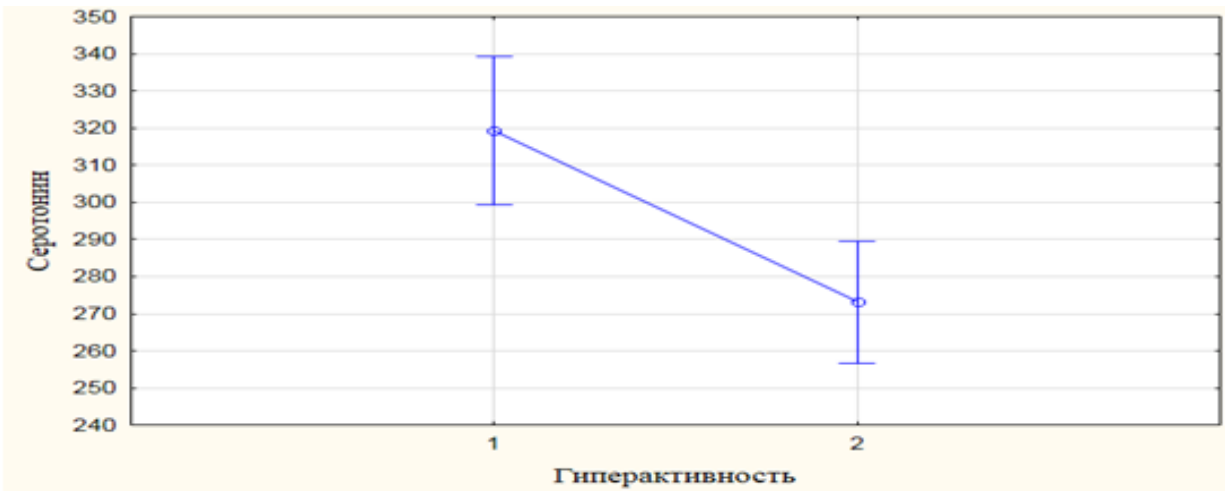


Рисунок 4.2 - График зависимости содержания серотонина и уровня гиперактивности у детей с расстройствами аутистического спектра

Примечание: 1 – группа без ГА, 2 – группа ГА.

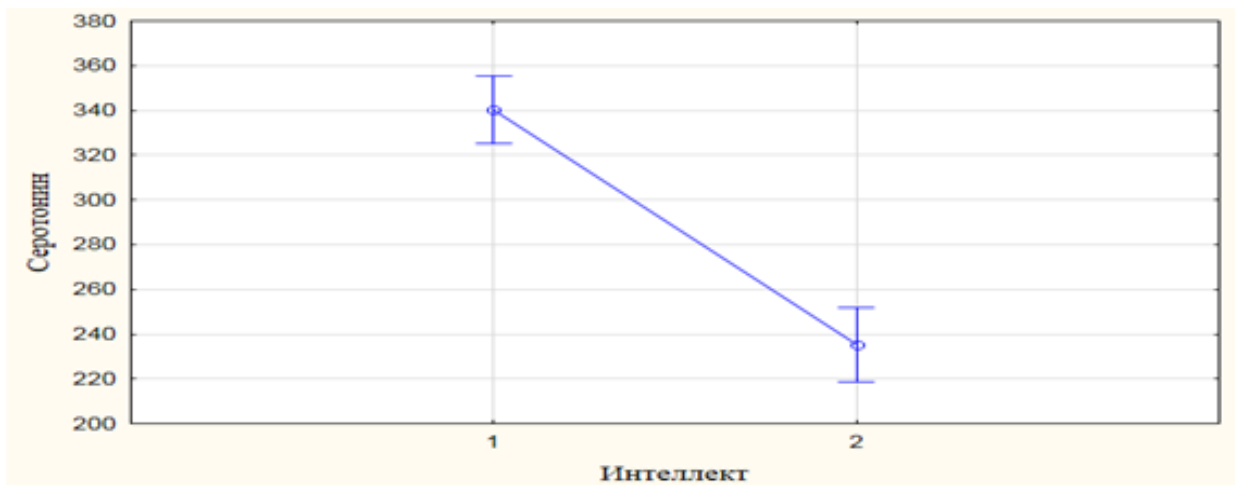


Рисунок 4.3 - График зависимости содержания серотонина и уровня интеллекта у детей с расстройствами аутистического спектра

Примечание: 1 – интеллект в пределах нормы, 2 – умственная отсталость.

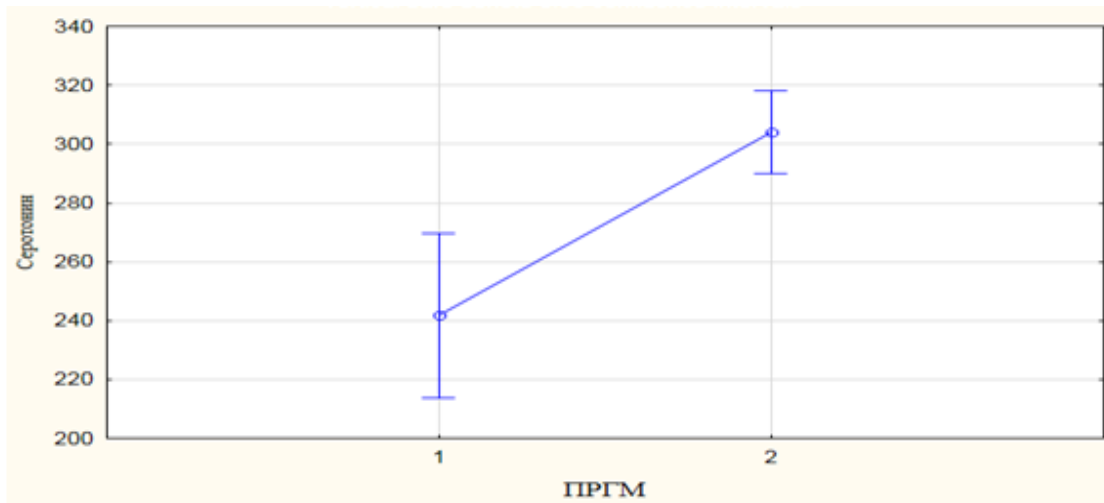


Рисунок 4.4 - График зависимости содержания серотонина и наличия пороков развития мозга у детей с расстройствами аутистического спектра

Примечание: 1 – наличие органического поражения головного мозга, 2 – отсутствие органического поражения головного мозга по МРТ.

Оценивая показатели серотонина отдельно по клиническим симптомам шкалы CARS, все пациенты в каждой сфере были разделены на две подгруппы: подгруппа с количеством баллов от 1,5 до 2,5 (умеренно выраженные симптомы) и подгруппа с количеством баллов от 3,0 до 4,0 (значительно выраженные симптомы). Показатели серотонина, учитывая балльную оценку в каждой сфере по шкале CARS, у детей с РАС представлены в таблице 4.2 и таблице 4.3.

Так, во всех сферах шкалы CARS уровень серотонина в подгруппах с умеренной клинической симптоматикой и более выраженными клиническими симптомами был значимо снижен ($p < 0,001$) в сравнении с КГ, указывая на его системную дисфункцию у детей с РАС. Также установлено, что его значения в подгруппе с выраженной клинической картиной были достоверно ($p < 0,001$) ниже в сравнении с подгруппой с умеренными симптомами заболевания, тем самым способствуя развитию более тяжелых форм РАС.

Таблица 4.2 - Содержание серотонина в сыворотке крови у детей с расстройствами аутистического спектра, имеющих балльную оценку сфер по шкале CARS от 1,5 до 2,5; Me (Q1; Q3)

Сфера по шкале CARS/ Показатель	Серотонин, нг/мл Me (Q1; Q3)	Серотонин, нг/мл (Min; Max)	Значимость различий, p
Взаимоотношения с людьми (n=124)	364,5 (323,1; 408,3)	(106,5; 508,3)	p<0,001
Имитация (n=114)	356,8 (322,4; 407,3)	(106,5; 506)	p<0,001
Эмоциональная реакция (n=126)	346,4 (312,8; 406,5)	(106,5; 508,3)	p<0,001
Владение телом (n=108)	351,2 (318,5; 406,1)	(106,5; 508,3)	p<0,001
Использование объектов (n=131)	341,5 (308,6; 405,5)	(106,5; 506)	p<0,001
Адаптация к изменениям (n=119)	349,1 (318,7; 405,7)	(104,6; 508,3)	p<0,001
Визуальная реакция (n=134)	353,7 (324,5; 406,5)	(106,5; 508,3)	p<0,001
Слуховая реакция (n=135)	354,9 (324,5; 407,5)	(106,5; 508,3)	p<0,001
Вкус, запах и реакция на прикосновение и осязания, их использование (n=146)	350,2 (318,7; 406,5)	(106,5; 508,3)	p<0,001
Боязнь или нервозность (n=145)	345,4 (318,5; 406,5)	(108,6; 508,3)	p<0,001
Вербальная коммуникация (n=150)	350,1 (318,7; 406,5)	(104,6; 508,3)	p<0,001
Невербальная коммуникация (n=152)	353,0 (322,4; 406,5)	(106,5; 508,3)	p<0,001
Уровень активности (n=106)	345,8 (317,4; 406,5)	(106,5; 508,3)	p<0,001
Уровень и степень интеллектуального отклика (n=108)	351,7 (319,9; 407,4)	(106,5; 508,3)	p<0,001
Оценка общего впечатления клинициста (n=81)	358,0 (325,6; 406,5)	(106,5; 508,3)	p<0,001

Примечание: p – достоверность различий в сравнении с КГ.

Уровень серотонина, как важного нейротрансмиттера нервной системы имела достоверные ($p < 0,01$) отрицательные средние и умеренную корреляционные связи со следующими сферами по шкале CARS: общее впечатление специалиста о тяжести заболевания ($r = - 0,626$); невербальная коммуникация ($r = - 0,648$); взаимоотношения с людьми ($r = - 0,62$); слуховые реакции ($r = - 0,591$); имитация жестов, звуков, двигательных паттернов ($r = - 0,587$); вербальная коммуникация ($r = - 0,585$); уровень и степень интеллектуального отклика, а также, реакции на вкус, запах, прикосновения ($r = - 0,584$); визуальные реакции ($r = - 0,575$); уровень двигательной активности ($r = - 0,543$); фобии и нервозность ($r = - 0,525$); неадекватное использование игрушек, объектов ($r = - 0,515$); адаптация к изменениям ($r = - 0,507$); выраженность эмоциональной реакции ($r = - 0,487$).

Таблица 4.3 - Содержание серотонина в сыворотке крови у детей с расстройствами аутистического спектра, имеющих балльную оценку сфер по шкале CARS от 3,0 до 4,0; Me (Q1; Q3)

Сфера по шкале CARS/ Показатель	Серотонин, нг/мл Me (Q1; Q3)	Серотонин, нг/мл (Min; Max)	Значимость различий, p
Взаимоотношения с людьми (n=135)	233,6 (168,5; 312,6)	(104,6; 481,3)	p<0,001
Имитация (n=145)	241,9 (174,7; 325,4)	(104,6; 508,3)	p<0,001
Эмоциональная реакция (n=133)	241,4 (168,5; 325,3)	(104,6; 506)	p<0,001
Владение телом (n=151)	250,5 (176,4; 326,4)	(104,6; 504,6)	p<0,001
Использование объектов (n=128)	242,4 (171,6; 321,8)	(104,6; 508,3)	p<0,001
Адаптация к изменениям (n=140)	244,4 (176,5; 323,4)	(106,4; 481,3)	p<0,001
Визуальная реакция (n=125)	226,9 (167,4; 275,7)	(104,5; 504,4)	p<0,001
Слуховая реакция (n=122)	225,4 (167,4; 275,7)	(104,6; 504,6)	p<0,001
Вкус, запах и реакция на прикосновение и осязания, их использование (n=113)	217,9 (157,5; 256,7)	(104,6; 481,3)	p<0,001
Боязнь или нервозность (n=114)	225,2 (167,6; 268,5)	(104,6; 481,3)	p<0,001
Вербальная коммуникация (n=109)	213,1 (154,6; 238,6)	(106,4; 481,3)	p<0,001
Невербальная коммуникация (n=102)	205,1 (148,7; 232,7)	(104,6; 481,3)	p<0,001
Уровень активности (n=152)	256,1 (178,5; 336,1)	(104,6; 506,0)	p<0,001
Уровень и степень интеллектуального отклика (n=151)	250,2 (176,4; 335,6)	(104,6; 504,6)	p<0,001
Оценка общего впечатления клинициста (n=178)	262,7 (184,2; 346,6)	(104,6; 506,0)	p<0,001

Примечание: p – достоверность различий в сравнении с КГ.

Таким образом, уровень серотонина у всех детей с РАС был высоко достоверно снижен в сравнении с КГ, указывая на нарушение его метаболизма и выраженную дисфункцию. Отмечено, что более низкие показатели имелись у детей с тяжелой степенью заболевания, имеющих симптомы гиперактивности, агрессии, аутоагрессии, умственную отсталость, имеющих аномалии развития мозга. Выявлено, что дети с РАС с более выраженными клиническими симптомами (более тяжелые проявления заболевания) имеют достоверно более низкие значения серотонина в сравнении с детьми с умеренной клинической симптоматикой.

Результаты исследования позволили установить наибольшую связь серотонина с такими клиническими симптомами, как взаимоотношение с людьми, визуальные,

слуховые, вкусовые, обонятельные, тактильные реакции, наличие вербальной и невербальной коммуникации и уровне интеллекта у детей с РАС. Снижение секреции важного нейротрансмиттера нервной системы – серотонина во всех группах детей с РАС способствовало ослаблению нейропротективных свойств серотонинергической модулирующей системы мозга, что могло способствовать усилению эксайтотоксических и аноксических процессов, нарушению формирования и функционирования головного мозга, развитию дисбаланса нейротрансмиттеров, приводя не только к возникновению основных симптомов РАС, но и значительно усугубляя клинические проявления заболевания. Низкий уровень серотонина в период созревания нервной системы может нарушать важную роль серотонинергических нейронов в регуляции и росте дендритов и аксонов, его участии в синаптогенезе и выживании нейронов. В дальнейшем, указанные нарушения могут усиливать клинические симптомы заболевания, способствовать нарушению сна, аппетита, изменению сенсорной и двигательной активности, появлению агрессии, аутоагрессии, фобий, нервозности, тревожного и депрессивного синдромов.

4.1.2. Оценка содержания гамма-аминомасляной кислоты у детей с расстройствами аутистического спектра

Анализ средних значений ГАВА у детей с РАС продемонстрировал, что его значения в ОГ были достоверно ниже ($p < 0,001$) в сравнении с КГ. Показатели ГАВА девочек с РАС не имели достоверных отличий от здоровых сверстниц КГ, а у мальчиков значения ГАВА были достоверно ниже в сравнении с КГ и с группой девочек с РАС ($p < 0,001$). Показатели ГАВА в сыворотке крови у детей с РАС представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4 - Содержание гамма-аминомасляной кислоты в сыворотке крови у детей с расстройствами аутистического спектра, Me (Q1; Q3)

Группа/Показатель		GABA, ммоль/л Me (Q1; Q3)	GABA, ммоль/л (Min; Max)	Значимость различий, p
ОГ (n=259)		0,38 (0,03; 0,76)	(0,01; 1,98)	p=0,0001
Пол	мальчики (n=202)	0,34 (0,05; 0,63)	(0,01; 1,24)	p=0,0001 p ₁ =0,0001
	девочки (n=57)	0,51 (0,28; 0,96)	(0,06; 1,98)	p=0,07
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=127)	0,65 (0,23; 0,96)	(0,04; 1,98)	p=0,013 p ₁ =0,0001
	тяжелая степень (n=132)	0,11 (0,02; 0,16)	(0,01; 1,06)	p=0,0001
Уровень гиперактивн ости	БезГА (n=104)	0,57 (0,06; 0,96)	(0,01; 1,66)	p=0,19 p ₁ =0,0001
	ГА (n=155)	0,24 (0,12; 0,43)	(0,02; 1,98)	p=0,0001
Уровень интеллекта	СИ (n=139)	0,54 (0,43; 0,94)	(0,06; 1,66)	p=0,08 p ₁ =0,0001
	УО (n=120)	0,19 (0,02; 0,23)	(0,01; 1,98)	p=0,0001
ПРГМ	ПРГМ+ (n=52)	0,26 (0,02; 0,43)	(0,01; 1,98)	p=0,0008 p ₁ =0,019
	ПРГМ- (n=207)	0,41 (0,03; 0,85)	(0,01; 1,66)	p=0,0001
КГ (n=32)		0,69 (0,56; 1,11)	(0,14; 1,87)	
КГ	мальчики (n=22)	0,66 (0,37; 1,05)	(0,14; 1,68)	
	девочки (n=10)	0,71 (0,45; 1,35)	(0,21; 1,87)	

Примечание: p – достоверность различий в сравнении с КГ; p₁ – достоверность различий между соответствующими группами.

В группах детей с РАС, имеющих среднюю степень заболевания, без ГА и СИ, уровень GABA не имел достоверных отличий в сравнении с показателями КГ, а в группах с тяжелой степенью заболевания, с гиперактивностью и умственной отсталостью содержание GABA было достоверно ниже ($p < 0,001$) в сравнении с КГ и с соответствующими группами ($p < 0,01$) с умеренной симптоматикой, демонстрируя нарушение его метаболизма у детей с более выраженной клиникой РАС. Уровень

GABA не имел существенной зависимости от наличия либо отсутствия аномалий развития головного мозга, и его значения были равномерно снижены у детей без и с пороками развития головного мозга ($p < 0,001$) с достоверной ($p < 0,05$) разницей между группами.

Полученные данные подтверждались наличием различий между средними показателями методом дисперсионного анализа демонстрируя, что уровень GABA у детей с РАС имел высокую статистическую зависимость с тяжестью заболевания – $F_{1/1 \text{ df}} = 198,82$, $p = 0,0001$ (рисунок 4.5), наличием гиперактивности, агрессии, аффективных реакций - $F_{1/1 \text{ df}} = 39,871$, $p = 0,0004$ (рисунок 4.6), уровнем интеллекта – $F_{1/1 \text{ df}} = 64,462$, $p = 0,0001$ (рисунок 4.7), и в значительной мере не зависел от наличия аномалий развития головного мозга - $F_{1/1 \text{ df}} = 5,794$, $p = 0,0167$ (рисунок 4.8).

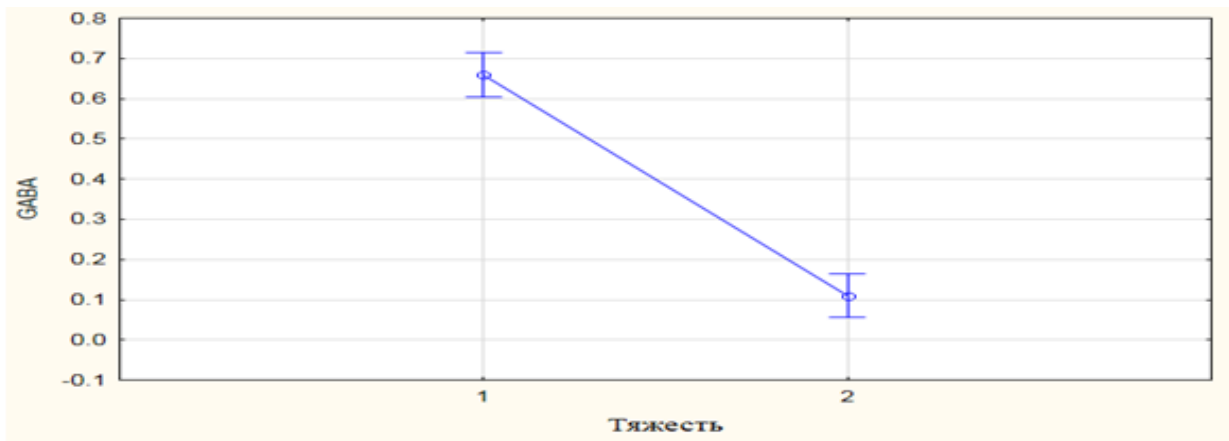


Рисунок 4.5 - График зависимости содержания GABA и степени тяжести заболевания у детей с расстройствами аутистического спектра

Примечание: 1 – средняя степень тяжести, 2 – тяжелая степень

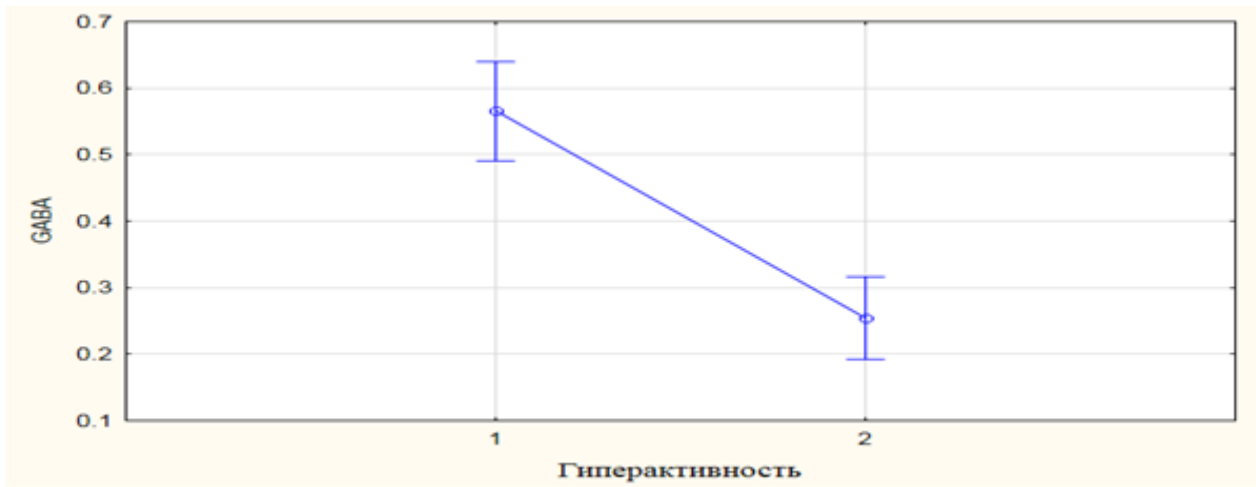


Рисунок 4.6 - График зависимости содержания ГАБА и уровня гиперактивности у детей с расстройствами аутистического спектра

Примечание: 1 – отсутствие выраженных нарушений, 2 – выраженные нарушения.

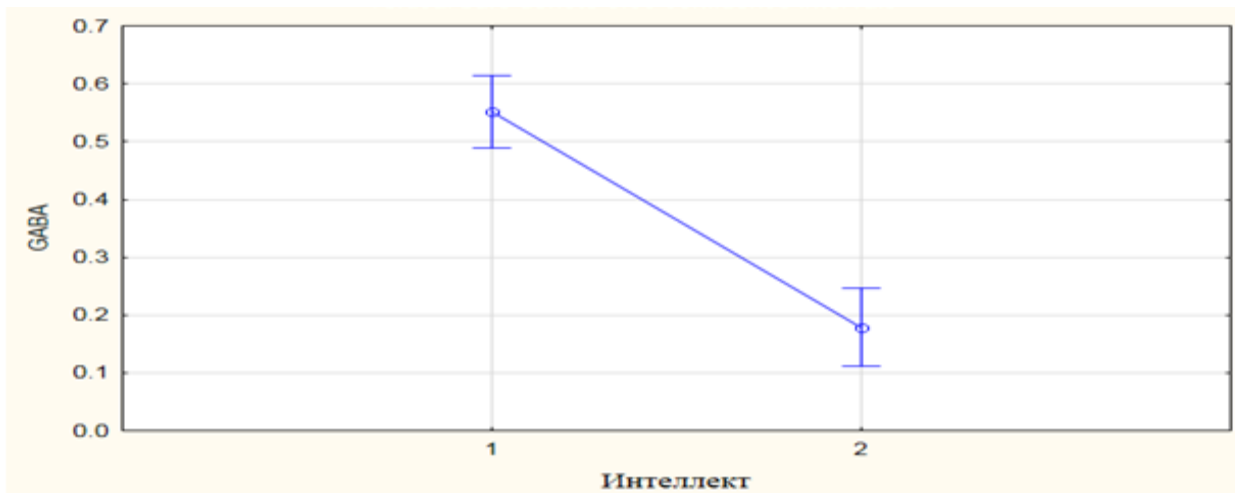


Рисунок 4.7 - График зависимости содержания ГАБА и уровня интеллекта у детей с расстройствами аутистического спектра

Примечание: 1 – интеллект в пределах нормы, 2 – умственная отсталость.

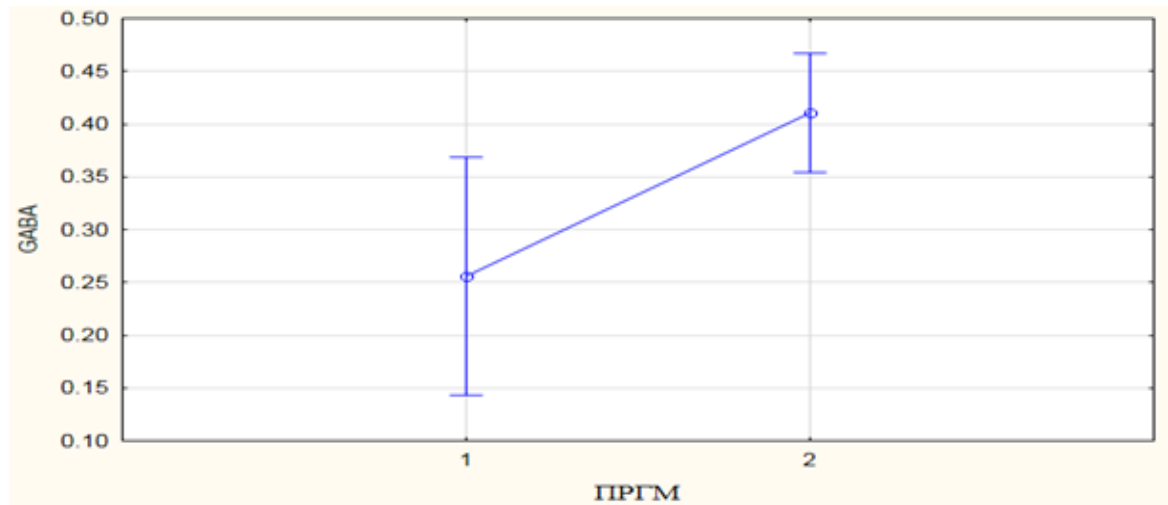


Рисунок 4.8 - График зависимости содержания GABA и наличия пороков развития мозга у детей с расстройствами аутистического спектра

Примечание: 1 – наличие органического поражения головного мозга, 2 – отсутствие органического поражения головного мозга по МРТ.

Уровень GABA у детей с РАС в группах с умеренно выраженными клиническими симптомами заболевания во всех сферах по шкале CARS не имел достоверных различий с показателями здоровых сверстников КГ (таблица 4.5).

Однако, показатели GABA в сферах шкалы CARS детей с РАС в подгруппах со значительно выраженными симптомами заболевания были достоверно снижены ($p < 0,001$) в сравнении с КГ и группами с умеренными симптомами заболевания (таблица 4.6), указывая на ослабление функции ингибирующего влияния данного нейромедиатора и способствуя усилению и нарушению сенсорных реакций, снижению уровня интеллектуального развития, повышению нервозности, неадекватному использованию предметов, игрушек, слабой вербальной и измененной невербальной коммуникацией.

Таблица 4.5 - Содержание гамма-аминомасляной кислоты в сыворотке крови у детей с расстройствами аутистического спектра, имеющих балльную оценку сфер по шкале CARS от 1,5 до 2,5; Me (Q1; Q3)

Сфера по шкале CARS/ Показатель	GABA, ммоль/л Me (Q1; Q3)	GABA, ммоль/л (Min; Max)	Значимость различий, p
Взаимоотношения с людьми (n=124)	0,59 (0,1; 0,95)	(0,01; 1,98)	p=0,04
Имитация (n=114)	0,59 (0,15; 0,96)	(0,01; 1,66)	p=0,26
Эмоциональная реакция (n=126)	0,58 (0,09; 0,89)	(0,01; 1,98)	p=0,21
Владение телом (n=108)	0,6 (0,11; 0,95)	(0,01; 1,98)	p=0,33
Использование объектов (n=131)	0,61 (0,23; 0,96)	(0,01; 1,98)	p=0,38
Адаптация к изменениям (n=119)	0,62 (0,23; 0,96)	(0,01; 1,98)	p=0,47
Визуальная реакция (n=134)	0,59 (0,09; 0,96)	(0,01; 1,98)	p=0,24
Слуховая реакция (n=135)	0,59 (0,15; 0,89)	(0,01; 1,98)	p=0,25
Вкус, запах и реакция на прикосновение и осязания, их использование (n=146)	0,61 (0,23; 0,96)	(0,01; 1,98)	p=0,43
Боязнь или нервозность (n=145)	0,58 (0,12; 0,89)	(0,02; 1,98)	p=0,33
Вербальная коммуникация (n=150)	0,57 (0,06; 0,96)	(0,01; 1,68)	p=0,23
Невербальная коммуникация (n=152)	0,53 (0,41; 0,94)	(0,06; 1,66)	p=0,09
Уровень активности (n=106)	0,57 (0,07; 0,96)	(0,01; 1,66)	p=0,2
Уровень и степень интеллектуального отклика (n=108)	0,67 (0,23; 0,99)	(0,01; 1,98)	p=0,83
Оценка общего впечатления клинициста (n=81)	0,74 (0,46; 1,0)	(0,01; 1,98)	p=0,52

Примечание: p – достоверность различий в сравнении с КГ.

Таким образом, уровень GABA у детей с РАС в общей группе был достоверно снижен в сравнении с КГ. Выявлено выраженное ослабление функции данного нейромедиатора у мальчиков, у детей с тяжелой степенью заболевания, имеющих симптомы гиперактивности, агрессии, умственную отсталость, а также, имеющих более тяжелые клинические симптомы заболевания.

Отмечено, что уровень GABA был снижен и не имел выраженной зависимости от наличия или отсутствия аномалий развития головного мозга, указывая на большее значение метаболической дисфункции между нейронами, нежели повреждениями в самих нейронах.

Таблица 4.6 - Содержание гамма-аминомасляной кислоты в сыворотке крови у детей с расстройствами аутистического спектра, имеющих балльную оценку сфер по шкале CARS от 3,0 до 4,0; Me (Q1; Q3)

Сфера по шкале CARS/ Показатель	GABA, ммоль/л Me (Q1; Q3)	GABA, ммоль/л (Min; Max)	Значимость различий, p
Взаимоотношения с людьми (n=135)	0,18 (0,01; 0,27)	(0,01; 1,05)	p<0,001
Имитация (n=145)	0,17 (0,01; 0,07)	(0,01; 1,98)	p<0,001
Эмоциональная реакция (n=133)	0,18 (0,01; 0,15)	(0,01; 1,07)	p<0,001
Владение телом (n=151)	0,21 (0,02; 0,32)	(0,01; 1,07)	p<0,001
Использование объектов (n=128)	0,13 (0,01; 0,18)	(0,01; 1,08)	p<0,001
Адаптация к изменениям (n=140)	0,16 (0,01; 0,19)	(0,01; 1,06)	p<0,001
Визуальная реакция (n=125)	0,14 (0,02; 0,17)	(0,01; 1,04)	p<0,001
Слуховая реакция (n=122)	0,16 (0,01; 0,27)	(0,01; 1,06)	p<0,001
Вкус, запах и реакция на прикосновение и осязания, их использование (n=113)	0,17 (0,01; 0,37)	(0,01; 1,06)	p<0,001
Боязнь или нервозность (n=114)	0,16 (0,02; 0,25)	(0,01; 1,04)	p<0,001
Вербальная коммуникация (n=109)	0,23 (0,12; 0,43)	(0,02; 1,98)	p<0,001
Невербальная коммуникация (n=102)	0,18 (0,02; 0,23)	(0,01; 1,98)	p<0,001
Уровень активности (n=152)	0,22 (0,1; 0,43)	(0,02; 1,98)	p<0,001
Уровень и степень интеллектуального отклика (n=151)	0,17 (0,01; 0,23)	(0,01; 1,06)	p<0,001
Оценка общего впечатления клинициста (n=178)	0,19 (0,02; 0,26)	(0,01; 1,08)	p<0,001

Примечание: p – достоверность различий в сравнении с КГ.

Корреляционный анализ показателей GABA с балльной оценкой сфер по шкале CARS выявил достоверные ($p < 0,01$) отрицательные средние корреляционные связи между содержанием GABA и уровнем, степенью интеллектуального отклика ($r = - 0,662$), невербальной коммуникацией ($r = - 0,621$), адекватными визуальными реакциями ($r = - 0,598$), реакциями на вкус, запах, прикосновения ($r = - 0,597$), слуховыми реакциями ($r = - 0,588$), уровнем активности ($r = - 0,58$), адаптацией к изменениям ($r = - 0,573$), использованием ребенком предметов и объектов ($r = - 0,569$), владением телом ($r = - 0,566$), вербальной коммуникацией ($r = - 0,56$), имитацией жестов, звуков ($r = - 0,547$), выраженностью эмоциональной реакции ($r = - 0,51$), а также, выявлены умеренные отрицательные взаимосвязи со взаимоотношением с

людьми ($r = - 0,49$), боязнью или нервозностью ($r = - 0,46$) и сильная отрицательная связь с общим впечатлением специалиста ($r = - 0,71$).

Результаты исследования подтвердили снижение содержания ГАВА в сыворотке крови у детей с аутизмом, который является одним из наиболее распространенных нейромедиаторов ЦНС. Учитывая, что ГАВА образуется из глутамата реакцией декарбоксилирования с помощью фермента декарбоксилазы глутаминовой кислоты (GAD), а снижение содержания ГАВА свидетельствует в пользу дисбаланса этого фермента, что вызывает последующий рост уровня глутамата. Высокий уровень глутамата является эксайтотоксичным, нарушать окислительно-восстановительные реакции, повышать перекисное окисление липидов и может приводить к нейродегенеративным изменениям в нервной системе и когнитивной дисфункции.

Также, выраженный дисбаланс между нейромедиатором ГАВА с тормозным эффектом и возбуждающими (глутаматом и аспаратом) считается предиктом появления эпилептогенеза в головном мозге. Угнетение ГАМК-ергических синапсов приводит к нарушению контроля ГАВА над ионно-электролитным равновесием с последующим формированием стойкого синаптического потенциала деполяризации, что в дальнейшем приводит к нарастанию процесса возбуждения нейронов, которое может способствовать развитию нежелательной клинической картины РАС.

Таким образом, дисфункция ГАМК-ергической системы может выступать посредником формирования социально избегающего поведения, повышенной малоконтролируемой активности, нервозности, агрессии, аффективным реакциям, фобиям у детей с РАС, а также, повышению возбуждения в головном мозге, способствовать появлению эпилептиформной активности головного мозга и снижению когнитивных процессов.

4.1.3. Оценка содержания β -эндорфина у детей с расстройствами аутистического спектра

Уровень β -эндорфина у детей с РАС в ОГ был достоверно ($p < 0,001$) выше в сравнении с КГ. Содержание β -эндорфина в сыворотке крови у детей с РАС представлены в таблице 4.7.

Таблица 4.7 - Содержание β -эндорфина в сыворотке крови у детей с расстройствами аутистического спектра, Me (Q1; Q3)

Группа/показатель		β -эндорфин, нг/мл Me (Q1; Q3)	β -эндорфин, нг/мл (Min; Max)	Значимость различий, p
ОГ (n=259)		0,26 (0,08; 0,46)	(0,01; 0,95)	p=0,0001
Пол	мальчики (n=202)	0,24 (0,08; 0,4)	(0,02; 0,95)	p=0,02 p ₁ =0,018
	девочки (n=57)	0,31 (0,15; 0,49)	(0,01; 0,95)	p=0,0006
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=127)	0,17 (0,05; 0,65)	(0,02; 0,64)	p=0,26 p ₁ =0,0001
	тяжелая степень (n=132)	0,35 (0,15; 0,49)	(0,01; 0,95)	p=0,0001
Уровень гиперактивн ости	БезГА (n=104)	0,15 (0,05; 0,2)	(0,02; 0,64)	p=0,53 p ₁ =0,0001
	ГА (n=155)	0,34 (0,12; 0,47)	(0,01; 0,95)	p=0,0001
Уровень интеллекта	СИ (n=139)	0,23 (0,06; 0,4)	(0,02; 0,95)	p=0,018 p ₁ =0,011
	УО (n=120)	0,3 (0,1; 0,46)	(0,01; 0,83)	p=0,0004
ПРГМ	ПРГМ+ (n=52)	0,27 (0,1; 0,46)	(0,01; 0,68)	p=0,01 p ₁ =0,84
	ПРГМ- (n=207)	0,26 (0,07; 0,45)	(0,01; 0,95)	p=0,002
КГ	(n=32)	0,13 (0,01; 0,05)	(0; 1,25)	
КГ	мальчики (n=22)	0,12 (0,01; 0,05)	(0; 1,21)	
	девочки (n=10)	0,13 (0,01; 0,06)	(0; 1,25)	

Примечание: p – достоверность различий в сравнении с КГ; p₁ – достоверность различий между соответствующими группами.

Гендерный анализ продемонстрировал достоверное повышение β -эндорфина как у мальчиков ($p < 0,05$), так и у девочек ($p < 0,001$), в сравнении с КГ, а значения у девочек были достоверно выше ($p < 0,05$), чем у мальчиков.

Установлено, что показатели β -эндорфина в подгруппах детей с тяжелой степенью, выраженной гиперактивностью и имеющих умственную отсталость были достоверно выше в сравнении с КГ ($p < 0,001$) и с подгруппами со средней степенью тяжести, без ГА и СИ ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,05$, соответственно), а значения в подгруппах средней степени тяжести и без выраженных признаков гиперактивности не имели достоверных отличий от уровня детей КГ, указывая на дисбаланс, напряжение и гиперреактивность адаптационных реакций в развитии более тяжелых симптомов заболевания.

Содержание β -эндорфина у детей с наличием либо отсутствием пороков развития головного мозга было достоверно выше ($p < 0,01$) в сравнении с КГ и не имело достоверной разницы между исследуемыми подгруппами ($p > 0,05$), тем самым указывая на отсутствие зависимости клинических нарушений от органической патологии головного мозга.

Полученные данные подтверждаются методом дисперсионного анализа, указывающего на наличие статистической зависимости между средними показателями уровня β -эндорфина с тяжестью заболевания – $F_{1/1df} = 54,55$, $p = 0,0001$ (рисунок 4.9), наличием гиперактивности, агрессии – $F_{1/1df} = 58,72$, $p = 0,0004$ (рисунок 4.10), уровнем интеллекта – $F_{1/1df} = 6,478$, $p = 0,0115$ (рисунок 4.11). Однако, статистической зависимости уровня β -эндорфина от аномалий развития мозга выявлено не было (рисунок 4.12), демонстрируя дисфункцию данного нейромодулятора без выраженной связи с гипоксически-ишемическими повреждениями нервных клеток и большее значение его дисбаланса и взаимосвязи с другими нейромодуляторами.

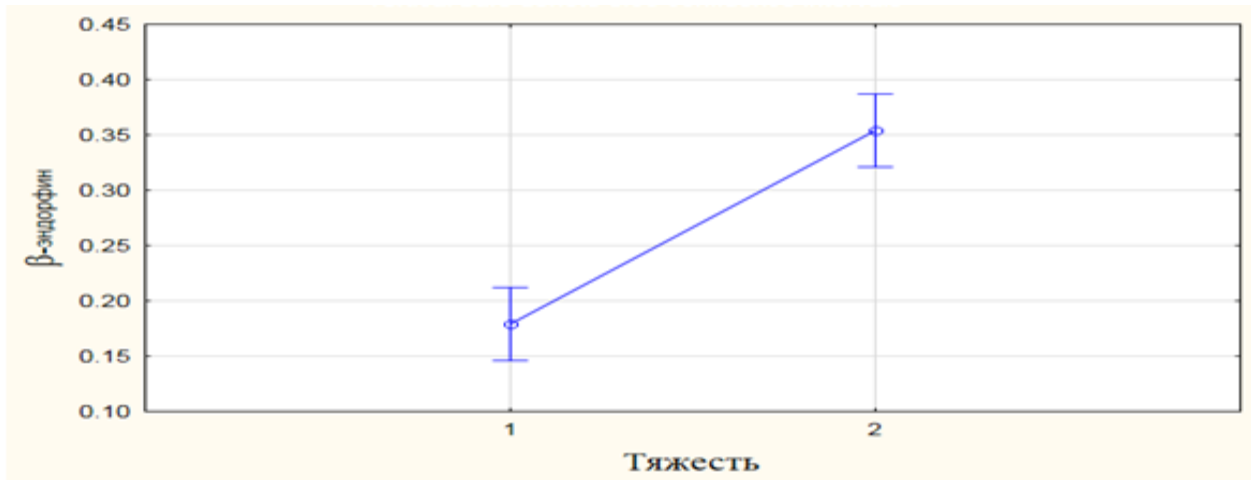


Рисунок 4.9 - График зависимости содержания β-эндорфина и степени тяжести заболевания у детей с расстройствами аутистического спектра

Примечание: 1 – средняя степень тяжести, 2 – тяжелая степень.

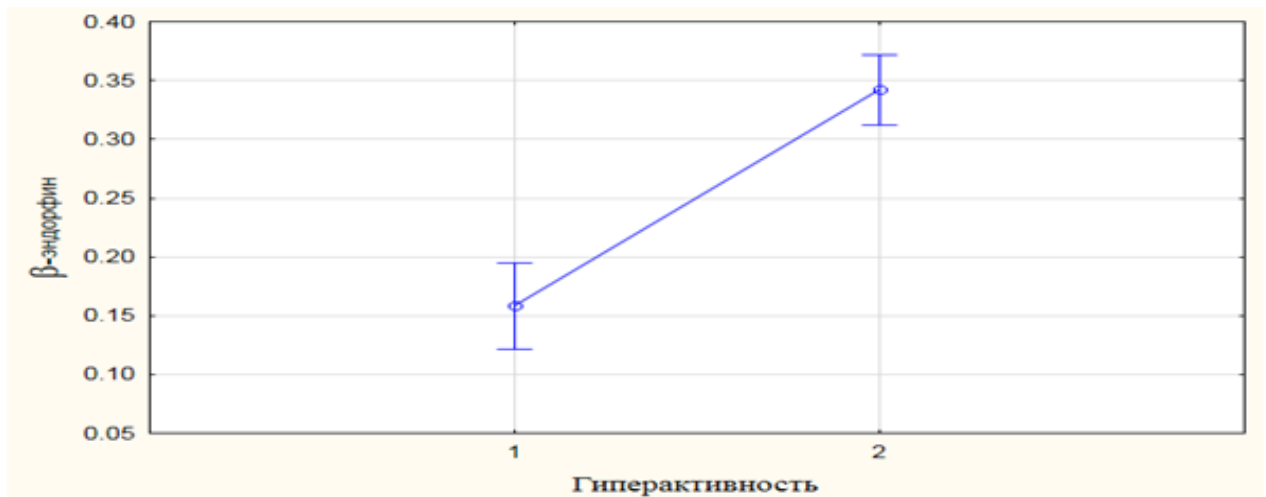


Рисунок 4.10 - График зависимости содержания β-эндорфина и уровня гиперактивности, агрессии у детей с расстройствами аутистического спектра

Примечание: 1 – отсутствие выраженных нарушений, 2 – выраженные нарушения.

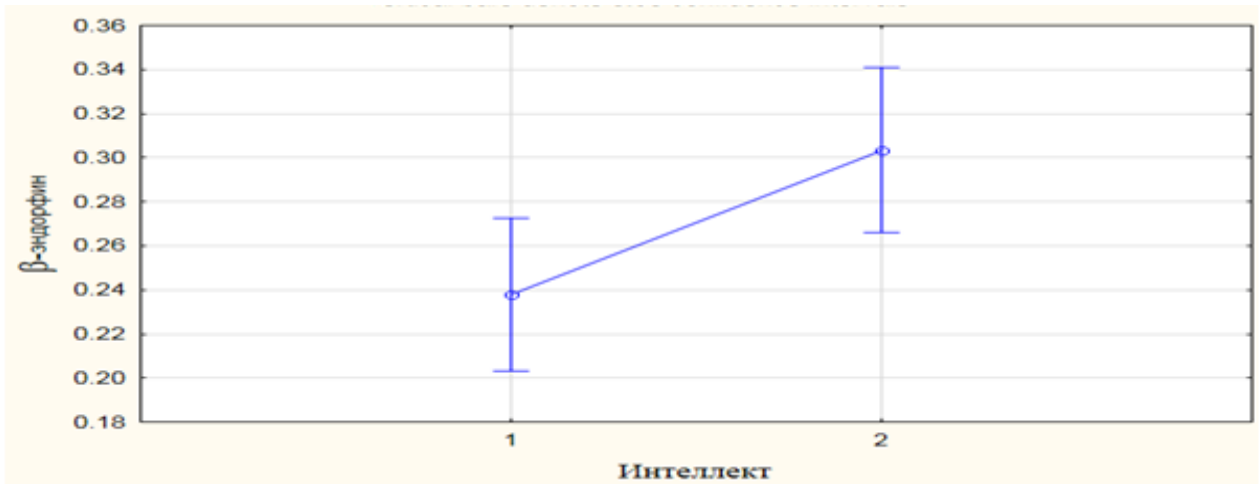


Рисунок 4.11 - График зависимости содержания β -эндорфина и уровня интеллекта у детей с расстройствами аутистического спектра

Примечание: 1 – интеллект в пределах нормы, 2 – умственная отсталость.

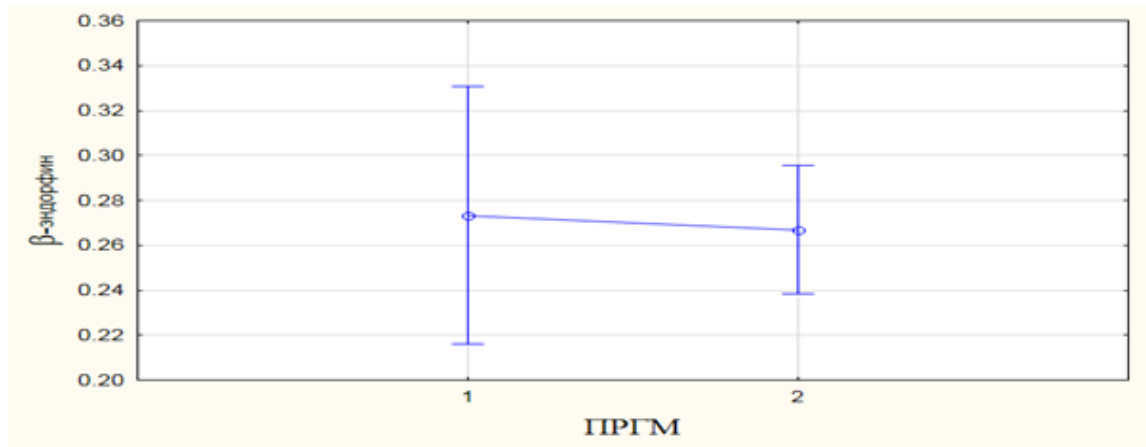


Рисунок 4.12 - График зависимости содержания β -эндорфина и наличия пороков развития головного мозга по данным МРТ у детей с расстройствами аутистического спектра

Примечание: 1 – наличие органического поражения головного мозга, 2 – отсутствие органического поражения головного мозга по МРТ.

Содержание β -эндорфина, учитывая балльную оценку в каждой сфере по шкале CARS у детей с РАС, представлены в таблице 4.8 и таблице 4.9.

Таблица 4.8 - Содержание β -эндорфина в сыворотке крови у детей с расстройствами аутистического спектра, имеющих балльную оценку сфер по шкале CARS от 1,5 до 2,5; Me (Q1; Q3)

Сфера по шкале CARS/ Показатель	β -эндорфин, нг/мл Me (Q1; Q3)	β -эндорфин, нг/мл (Min; Max)	Значимость различий, p
Взаимоотношения с людьми (n=124)	0,18 (0,05; 0,29)	(0,01; 0,95)	p=0,19
Имитация (n=114)	0,18 (0,06; 0,31)	(0,02; 0,64)	p=0,2
Эмоциональная реакция (n=126)	0,18 (0,06; 0,28)	(0,01; 0,64)	p=0,17
Владение телом (n=108)	0,17 (0,05; 0,28)	(0,01; 0,64)	p=0,24
Использование объектов (n=131)	0,17 (0,03; 0,32)	(0,01; 0,68)	p=0,29
Адаптация к изменениям (n=119)	0,18 (0,06; 0,28)	(0,02; 0,64)	p=0,22
Визуальная реакция (n=134)	0,17 (0,06; 0,47)	(0,01; 0,68)	p=0,24
Слуховая реакция (n=135)	0,18 (0,06; 0,31)	(0,01; 0,64)	p=0,27
Вкус, запах и реакция на прикосновение и осязания, их использование (n=146)	0,17 (0,03; 0,32)	(0,01; 0,64)	p=0,27
Боязнь или нервозность (n=145)	0,17 (0,06; 0,43)	(0,01; 0,64)	p=0,17
Вербальная коммуникация (n=150)	0,18 (0,05; 0,31)	(0,01; 0,64)	p=0,26
Невербальная коммуникация (n=152)	0,17 (0,04; 0,32)	(0,01; 0,64)	p=0,2
Уровень активности (n=106)	0,17 (0,06; 0,25)	(0,01; 0,64)	p=0,27
Уровень и степень интеллектуального отклика (n=108)	0,17 (0,05; 0,25)	(0,01; 0,64)	p=0,27
Оценка общего впечатления клинициста (n=81)	0,19 (0,05; 0,95)	(0,02; 0,95)	p=0,52

Примечание: p – достоверность различий в сравнении с КГ.

Выявлена четкая зависимость повышения уровня β -эндорфина от тяжести клинической симптоматики, что продемонстрировано отсутствием значимых различий в подгруппах с умеренно выраженными симптомами заболевания в сравнении с КГ во всех сферах шкалы CARS и достоверным повышением его в подгруппах с тяжелыми клиническими проявлениями в сравнении с КГ и с подгруппами средней степени тяжести ($p < 0,001$). Гиперпродукция и

гиперреактивность стресс-системы способствует нарушению адаптационных механизмов, утяжеляет клинические проявления РАС.

Таблица 4.9 - Содержание β -эндорфина в сыворотке крови у детей с расстройствами аутистического спектра, имеющих балльную оценку сфер по шкале CARS от 3,0 до 4,0; Me (Q1; Q3)

Сфера по шкале CARS/ Показатель	β -эндорфин, нг/мл Me (Q1; Q3)	β -эндорфин, нг/мл (Min; Max)	Значимость различий, p
Взаимоотношения с людьми (n=135)	0,33 (0,14; 0,48)	(0,01; 0,83)	p<0,001
Имитация (n=145)	0,34 (0,12; 0,51)	(0,01; 0,95)	p<0,001
Эмоциональная реакция (n=133)	0,34 (0,13; 0,51)	(0,01; 0,95)	p<0,001
Владение телом (n=151)	0,3 (0,11; 0,51)	(0,01; 0,95)	p<0,001
Использование объектов (n=128)	0,33 (0,13; 0,51)	(0,01; 0,95)	p<0,001
Адаптация к изменениям (n=140)	0,33 (0,12; 0,47)	(0,01; 0,95)	p<0,001
Визуальная реакция (n=125)	0,33 (0,13; 0,51)	(0,02; 0,95)	p<0,001
Слуховая реакция (n=122)	0,32 (0,13; 0,51)	(0,02; 0,95)	p<0,001
Вкус, запах и реакция на прикосновение и осязания, их использование (n=113)	0,33 (0,11; 0,51)	(0,01; 0,95)	p<0,001
Боязнь или нервозность (n=114)	0,31 (0,11; 0,47)	(0,01; 0,95)	p<0,001
Вербальная коммуникация (n=109)	0,33 (0,11; 0,51)	(0,02; 0,95)	p<0,001
Невербальная коммуникация (n=102)	0,31 (0,11; 0,51)	(0,01; 0,95)	p<0,001
Уровень активности (n=152)	0,32 (0,11; 0,47)	(0,01; 0,95)	p<0,001
Уровень и степень интеллектуального отклика (n=151)	0,33 (0,12; 0,47)	(0,01; 0,95)	p<0,001
Оценка общего впечатления клинициста (n=178)	0,28 (0,11; 0,83)	(0,01; 0,83)	p<0,001

Примечание: p – достоверность различий в сравнении с КГ.

Корреляционный анализ показателей β -эндорфина и балльной оценки сфер по шкале CARS выявил достоверные ($p < 0,01$) положительные умеренные связи между содержанием β -эндорфина и уровнем активности ($r = 0,489$), адаптацией к изменениям ($r = 0,464$), реакцией на вкус, запах ($r = 0,444$), владением телом ($r = 0,426$); имитацией жестов, звуков ($r = 0,422$), общем впечатлении специалиста ($r = 0,4$), уровнем и степенью интеллектуального отклика ($r = 0,397$), слуховыми реакциями ($r = 0,395$), выраженностью эмоциональной реакции ($r = 0,377$), адекватном использовании предметов, объектов, игрушек ($r = 0,372$), невербальной коммуникацией ($r = 0,362$),

взаимоотношением с людьми ($r = 0,361$), адекватными визуальными реакциями ($r = 0,358$), вербальной коммуникацией ($r = 0,32$), слабая прямая корреляционная связь с боязнью и нервозностью. Напряжение и усиление синтеза уровня β -эндорфина у детей с РАС способствовало повышению двигательной активности, перверсии адаптационных, эмоциональных и сенсорных реакций.

Таким образом, уровень β -эндорфина у детей с РАС был достоверно повышен в сравнении с КГ. Выявлено, что у детей с тяжелой степенью заболевания, имеющих симптомы гиперактивности показатели β -эндорфина были достоверно выше в сравнении с КГ, что может способствовать не только развитию, но и поддержанию данной симптоматики на протяжении жизни, изменять стресс-реакции и ослаблять его контролирующую функцию над другими нейротрансмиттерами. Отмечена менее выраженная зависимость повышения уровня β -эндорфина в подгруппах детей со сниженным интеллектом и наличием аномалий развития головного мозга.

Литературные данные свидетельствуют о том, что эндогенные опиаты, являясь нейрорегуляторами, могут регулировать адреналиновую, серотониновую и дофаминовую системы. А значит, длительно существующее повышенное патологическое изменение β -эндорфина вызывает нарушение взаимодействия нейротрансмиттеров, проявляющееся такими клиническими проявлениями, как гиперактивность, агрессия, нервозность, повышенная чувствительность к звукам и свету, нарушение адаптации к изменяющимся условиям жизни. Также, хроническое изменение эндоопиатов приводит к нарушению физиологической целесообразности стимуляции и накопления эндорфинов (как механизм награды, выживания и др.). Организм детей с аутизмом постоянно находится под влиянием гиперпродукции эндорфинов, что выявлено при тяжелой степени заболевания и повышенном уровне активности детей с РАС. Дисбаланс и напряжение синтеза β -эндорфина связаны с извращением работы «опиоидных рецепторов», приводящей к нарушению механизмов передачи адекватного стимула при повышенном количестве самого вещества.

4.1.4. Оценка содержания окситоцина у детей с расстройствами аутистического спектра

Анализ средних значений окситоцина у детей с РАС продемонстрировал достоверное снижение его уровня ($p < 0,001$) в сравнении с КГ (таблица 4.10).

Таблица 4.10 - Содержание окситоцина в сыворотке крови у детей с расстройствами аутистического спектра, Me (Q1; Q3).

Группа/показатель		окситоцин, нг/мл Me (Q1; Q3)	окситоцин, нг/мл (Min; Max)	Значимость различий, p
ОГ (n=259)		2,07 (1,28; 2,69)	(0,2; 6,27)	p=0,0001
Пол	мальчики (n=202)	1,86 (1,25; 2,16)	(0,2; 6,27)	p=0,0001 p ₁ =0,001
	девочки (n=57)	2,38 (1,76; 3,24)	(0,45; 6,27)	p=0,012
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=127)	2,75 (2,05; 3,26)	(1,05; 6,27)	p=0,017 p ₁ =0,0001
	тяжелая степень (n=132)	1,42 (1,05; 1,74)	(0,2; 4,23)	p=0,0001
Уровень гиперактивн ости	БезГА (n=104)	2,48 (1,76; 3,12)	(0,26; 5,37)	p=0,001 p ₁ =0,0001
	ГА (n=155)	1,8 (1,25; 2,16)	(0,2; 6,27)	p=0,0001
Уровень интеллекта	СИ (n=139)	2,59 (1,96; 3,15)	(0,35; 6,27)	p=0,002 p ₁ =0,0001
	УО (n=120)	1,48 (1,05; 1,82)	(0,2; 4,27)	p=0,0001
ПРГМ	ПРГМ+ (n=52)	1,71 (1,12; 2,27)	(0,2; 4,83)	p=0,0001 p ₁ =0,005
	ПРГМ- (n=207)	2,17 (1,39; 2,75)	(0,25; 6,27)	p=0,0001
КГ	(n=32)	3,24 (2,36; 4,03)	(0,87; 6,19)	
КГ	мальчики (n=22)	2,96 (2,14; 3,36)	(0,87; 5,74)	
	девочки (n=10)	3,3 (2,36; 4,63)	(1,05; 5,74)	

Примечание: p – достоверность различий в сравнении с КГ; p₁ – достоверность различий между соответствующими группами.

У мальчиков уровень данного показателя был более низким ($p < 0,001$), чем у девочек ($p < 0,05$) в сравнении с КГ, а значения у девочек были достоверно выше ($p < 0,001$), чем у мальчиков.

Несмотря на достоверное снижение окситоцина во всех группах детей с РАС, в подгруппах со средней степенью тяжести, без выраженных признаков гиперактивности и сохранным интеллектом, его значения имели несколько меньшие различия в сравнении со здоровыми детьми КГ. Ослабление синтеза либо наличие дисфункции окситоцина у детей с аутизмом способствовало нарушению привязанности детей к близким, изменению формирования социальных взаимосвязей и ролей, желанию уединиться, безразличии к окружающему. Показатели в подгруппах детей с наличием либо отсутствием аномалий развития головного мозга были равномерно достоверно ниже ($p < 0,001$) в сравнении с КГ и демонстрировали отсутствие зависимости его дисбаланса от органической патологии.

Метод дисперсионного анализа показал высокую зависимость уровня окситоцина с тяжестью заболевания – $F_{1/1df} = 169,41$, $p = 0,0001$ (рисунок 4.13), наличием гиперактивности, агрессии - $F_{1/1df} = 28,88$, $p = 0,0004$ (рисунок 4.14), и менее выраженную зависимость с уровнем интеллекта – $F_{1/1df} = 96,517$, $p = 0,0115$ (рисунок 4.15) и аномалиями развития головного мозга – $F_{1/1df} = 8,936$, $p = 0,003$ (рисунок 4.16), доказывая роль его дисфункции в нарушении социальных связей, нежели когнитивных способностей.

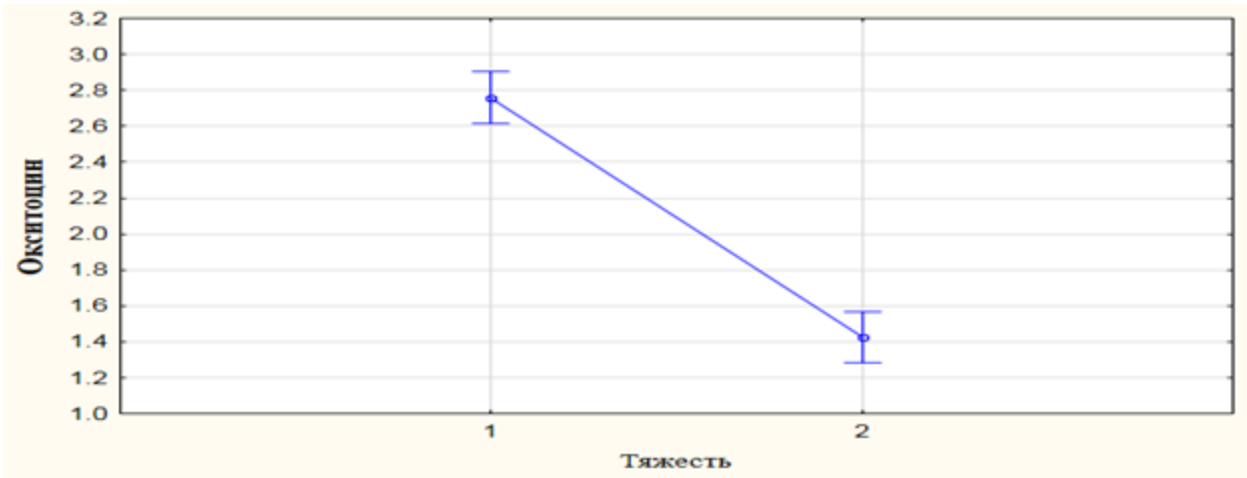


Рисунок 4.13 - График зависимости содержания окситоцина и степени тяжести заболевания у детей с расстройствами аутистического спектра

Примечание: 1 – средняя степень тяжести, 2 – тяжелая степень.

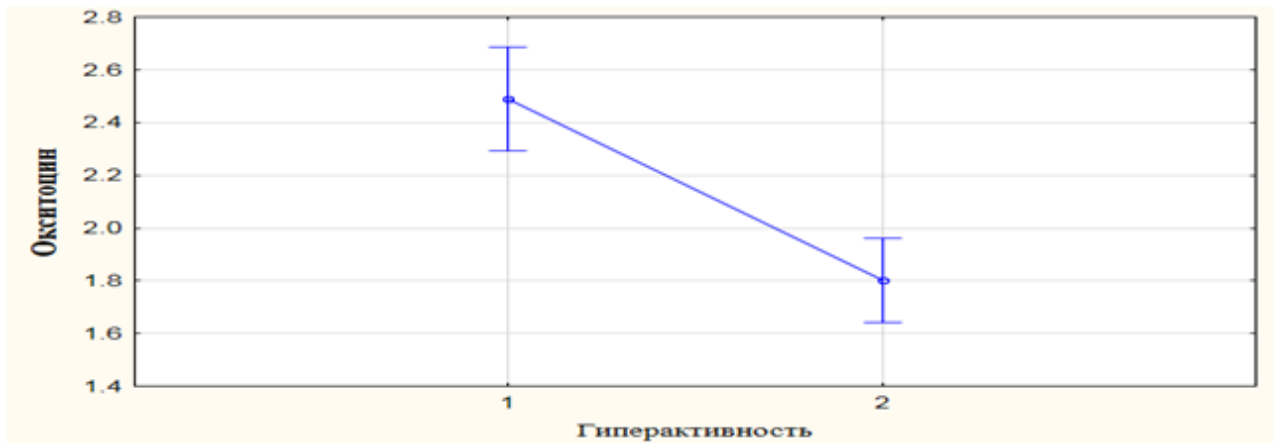


Рисунок 4.14 - График зависимости содержания окситоцина и уровня гиперактивности, агрессии у детей с расстройствами аутистического спектра

Примечание: 1 – отсутствие выраженных нарушений, 2 – выраженные нарушения

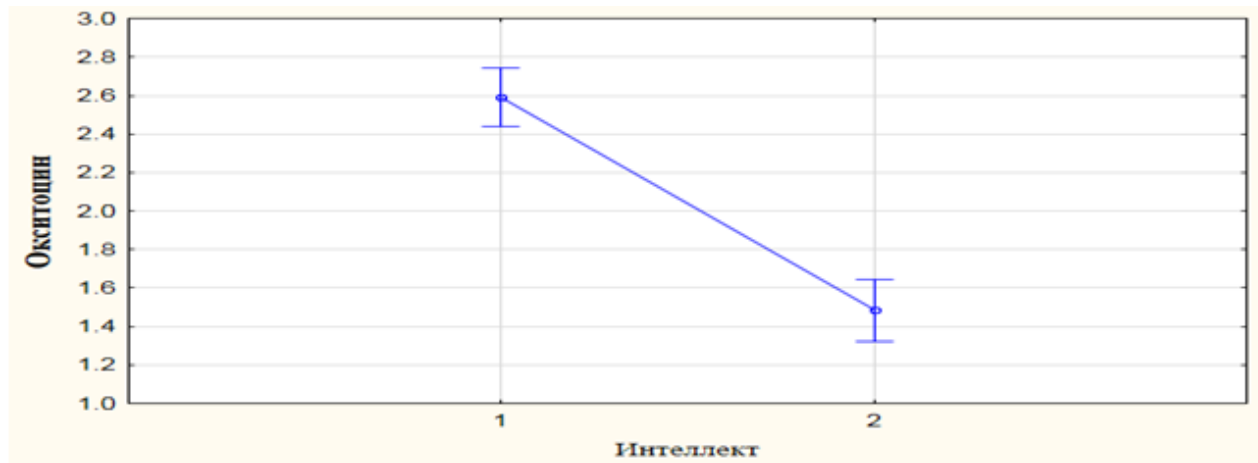


Рисунок 4.15 - График зависимости содержания окситоцина и уровня интеллекта у детей с расстройствами аутистического спектра

Примечание: 1 – интеллект в пределах нормы, 2 – умственная отсталость.

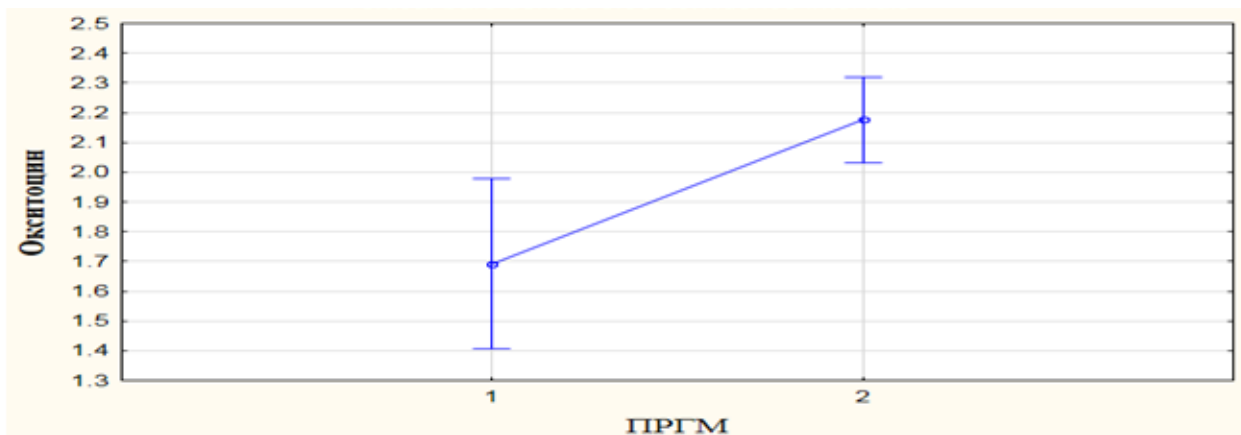


Рисунок 4.16 - График зависимости содержания окситоцина и наличия пороков развития головного мозга по данным МРТ у детей с расстройствами аутистического спектра

Примечание: 1 – наличие органического поражения головного мозга, 2 – отсутствие органического поражения головного мозга по МРТ.

Показатели окситоцина, учитывая балльную оценку в каждой сфере по шкале CARS у детей с РАС представлены в таблице 4.11 и таблице 4.12.

Таблица 4.11 - Содержание окситоцина в сыворотке крови у детей с расстройствами аутистического спектра, имеющих балльную оценку сфер по шкале CARS от 1,5 до 2,5; Me (Q1; Q3)

Сфера по шкале CARS/ Показатель	окситоцин, нг/мл Me (Q1; Q3)	окситоцин, нг/мл (Min; Max)	Значимость различий, p
Взаимоотношения с людьми (n=124)	2,6 (1,96; 3,26)	(0,2; 6,27)	p=0,003
Имитация (n=114)	2,67 (2,01; 3,16)	(1,05; 6,27)	p=0,64
Эмоциональная реакция (n=126)	2,62 (1,97; 3,12)	(0,54; 6,27)	p=0,003
Владение телом (n=108)	2,72 (2,02; 3,27)	(0,27; 6,27)	p=0,18
Использование объектов (n=131)	2,63 (2,01; 3,16)	(1,05; 6,27)	p=0,47
Адаптация к изменениям (n=119)	2,68 (2,03; 3,18)	(1,05; 6,27)	p=0,54
Визуальная реакция (n=134)	2,61 (1,96; 3,26)	(0,36; 6,27)	p=0,022
Слуховая реакция (n=135)	2,64 (2,05; 3,18)	(1,07; 6,27)	p=0,51
Вкус, запах и реакция на прикосновение и осязания, их использование (n=146)	2,59 (1,96; 3,12)	(0,36; 6,27)	p=0,017
Боязнь или нервозность (n=145)	2,58 (1,98; 3,12)	(0,38; 6,27)	p=0,025
Вербальная коммуникация (n=150)	2,6 (1,98; 3,12)	(0,38; 6,27)	p=0,037
Невербальная коммуникация (n=152)	2,72 (2,07; 3,27)	(0,27; 6,27)	p=0,23
Уровень активности (n=106)	2,72 (2,07; 3,27)	(0,27; 6,27)	p=0,23
Уровень и степень интеллектуального отклика (n=108)	2,71 (2,02; 3,27)	(0,27; 6,27)	p=0,15
Оценка общего впечатления клинициста (n=81)	3,14 (2,49; 3,75)	(1,05; 6,27)	p=0,64

Примечание: p – достоверность различий в сравнении с КГ.

У большинства детей, имеющих умеренные клинические проявления заболевания, уровень окситоцина достоверно не отличался от значений здоровых сверстников. Однако, в сферах взаимоотношения с людьми, эмоциональной реакции, визуальной реакции, реакциях вкуса, запаха, осязания, боязни или нервозности и вербальной коммуникации уровень окситоцина в подгруппах со средней степенью тяжести был достоверно ниже ($p < 0,05$) в сравнении с КГ.

Во всех сферах шкалы CARS показатели окситоцина в подгруппах с более тяжелыми клиническими симптомами были достоверно ($p < 0,001$) ниже в сравнении с КГ и подгруппами с умеренными проявлениями заболевания, указывая на выраженный его дисбаланс при тяжелых проявлениях заболевания.

Таблица 4.12 - Содержание окситоцина в сыворотке крови у детей с расстройствами аутистического спектра, имеющих балльную оценку сфер по шкале CARS от 3,0 до 4,0; Me (Q1; Q3)

Сфера по шкале CARS/ Показатель	окситоцин, нг/мл Me (Q1; Q3)	окситоцин, нг/мл (Min; Max)	Значимость различий, p
Взаимоотношения с людьми (n=135)	1,57 (1,08; 1,96)	(0,25; 4,26)	p<0,001
Имитация (n=145)	1,54 (1,06; 1,96)	(0,2; 4,23)	p<0,001
Эмоциональная реакция (n=133)	1,54 (1,06; 1,96)	(0,2; 4,21)	p<0,001
Владение телом (n=151)	1,8 (1,14; 2,05)	(0,2; 4,83)	p<0,001
Использование объектов (n=128)	1,24 (1,06; 1,96)	(0,2; 4,23)	p<0,001
Адаптация к изменениям (n=140)	1,52 (1,06; 1,98)	(0,2; 4,23)	p<0,001
Визуальная реакция (n=125)	1,36 (1,02; 1,64)	(0,2; 3,75)	p<0,001
Слуховая реакция (n=122)	1,22 (1,02; 1,96)	(0,2; 4,23)	p<0,001
Вкус, запах и реакция на прикосновение и осязания, их использование (n=113)	1,37 (1,02; 1,64)	(0,2; 3,75)	p<0,001
Боязнь или нервозность (n=114)	1,35 (1,05; 1,7)	(0,2; 3,75)	p<0,001
Вербальная коммуникация (n=109)	1,33 (1,02; 1,85)	(0,2; 4,23)	p<0,001
Невербальная коммуникация (n=102)	1,25 (1,02; 1,96)	(0,2; 4,23)	p<0,001
Уровень активности (n=152)	1,69 (1,17; 2,08)	(0,2; 4,83)	p<0,001
Уровень и степень интеллектуального отклика (n=151)	1,6 (1,14; 2,05)	(0,2; 4,83)	p<0,001
Оценка общего впечатления клинициста (n=178)	1,57 (1,17; 2,05)	(0,2; 3,74)	p<0,001

Примечание: p – достоверность различий в сравнении с КГ.

Взаимозависимость уровня окситоцина от выраженности балльной оценки основных клинических симптомов по шкале CARS позволила установить наличие отрицательных сильной, средних и умеренных корреляционных связей с общим впечатлением специалиста ($r = - 0,758$), невербальной коммуникацией ($r = - 0,643$), уровнем и степенью интеллектуального отклика ($r = - 0,61$), адекватной визуальной реакцией ($r = - 0,607$), слуховыми реакциями ($r = - 0,597$), уровнем двигательной

активности ($r = - 0,574$), взаимоотношением с людьми ($r = - 0,561$), реакцией на вкус, запах, прикосновения ($r = - 0,561$), имитацией жестов, звуков, движений ($r = - 0,557$), вербальной коммуникацией ($r = - 0,552$), адекватном использовании предметов, объектов, игрушек ($r = - 0,547$), выраженностью эмоциональной реакции ($r = - 0,53$), владением телом ($r = - 0,496$), боязнью и нервозностью ($r = - 0,478$), адаптацией к изменениям ($r = - 0,47$). Таким образом, у детей с РАС физиологическая функция окситоцина была снижена, что проявлялось в менее выраженной зависимости его уровня с адекватным владением телом, нервозностью, адаптационными реакциями и ведущей роли в нарушении привязанности, проявлении эмоций и чувств.

Учитывая важную роль окситоцина в механизмах внимания, кратковременной памяти, узнавании знакомых, социальном поведении и контактах, участии в редуцировании тревожности и выраженности стресс-индуцированного поведения можно предположить, что снижение данного нейрпептида у детей с РАС вызывает и усугубляет определенные клинические симптомы, характерные для аутизма. Можно предположить, что низкие значения окситоцина у детей с РАС участвуют в патогенезе социальной дисфункции, снижают активность мозга на социально значимые стимулы и повышают его реакцию на социально не значимые стимулы.

4.2. Характеристика уровня нейротрофинов у детей с расстройствами аутистического спектра

4.2.1. Оценка содержания фактора роста нервов у детей с расстройствами аутистического спектра

Важнейшим нейротрофическим фактором, определяющим эпигенетически жизнеспособность нервных клеток в эмбриогенезе, а также поддерживающем их свойства во взрослом организме является NGF, уровень которого у детей с РАС в ОГ был достоверно ($p < 0,001$) ниже в сравнении с КГ (таблица 4.13).

Таблица 4.13 - Содержание NGF в сыворотке крови у детей с расстройствами аутистического спектра, Me (Q1; Q3)

Группа/Показатель		NGF, пг/мл Me (Q1; Q3)	NGF, пг/мл (Min; Max)	Значимость различий, p
ОГ (n=259)		16,15 (9,5; 21,7)	(3,8; 40,6)	p=0,0001
Пол	мальчики (n=202)	14,6 (7,5; 17,6)	(3,8; 36,5)	p=0,0001 p ₁ =0,007
	девочки (n=57)	17,3 (9,19; 22,4)	(5,8; 40,6)	p=0,0001
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=127)	21,01 (15,8; 26,7)	(6,3; 40,6)	p=0,00002 p ₁ =0,0001
	тяжелая степень (n=132)	11,49 (7,5; 14,6)	(3,8; 36,5)	p=0,0001
Уровень гиперактивн ости	БезГА (n=104)	19,7 (12,7; 26,7)	(6,3; 40,6)	p=0,0001 p ₁ =0,0001
	ГА (n=155)	13,78 (8,4; 17,5)	(3,8; 36,5)	p=0,0001
Уровень интеллекта	СИ (n=139)	19,91 (13,8; 26,5)	(5,8; 40,6)	p=0,0001 p ₁ =0,0001
	УО (n=120)	11,81 (7,5; 15,4)	(3,8; 35,4)	p=0,0001
ПРГМ	ПРГМ+ (n=52)	13,53 (7,65; 17,5)	(3,8; 30,4)	p=0,0001 p ₁ =0,007
	ПРГМ- (n=207)	16,81 (9,6; 22,5)	(5,8; 40,6)	p=0,0001
КГ	(n=32)	28,5 (19,6; 33,4)	(11,5; 62,2)	
КГ	мальчики (n=22)	26,17 (16,4; 29,5)	(11,5; 48,1)	
	девочки (n=10)	29,3 (19,6; 34,6)	(12,7; 62,2)	

Примечание: p – достоверность различий в сравнении с КГ; p₁ – достоверность различий между соответствующими группами.

Данный показатель был достоверно снижен у мальчиков и девочек (p < 0,001) в сравнении с КГ, а значения у мальчиков были достоверно ниже (p < 0,01), чем у девочек.

Выявлено, что уровень NGF в подгруппах с тяжелой степенью тяжести, с выраженной гиперактивностью, фобиями, со сниженным интеллектом, наличием

аномалий развития головного мозга были достоверно ниже ($p < 0,01$) в сравнении с соответствующими подгруппами с более легкими клиническими проявлениями.

Уровень NGF у детей с РАС имел статистическую зависимость с тяжестью заболевания – $F_{1/1df} = 144,9$ $p=0,0001$ (рисунок 4.17), наличием гиперактивности, агрессии, аутоагрессии - $F_{1/1df} = 38,952$, $p= 0,0001$ (рисунок 4.18), уровнем интеллекта – $F_{1/1df} = 89,895$, $p=0,0001$ (рисунок 4.19), наличием аномалий развития головного мозга – $F_{1/1df} = 7,222$, $p= 0,0076$ (рисунок 4.20), демонстрируя ослабление способности контролировать развитие нервной системы, миграцию и дифференциацию нервных клеток, уровень анаболической активности, что ослабляло нейропротективные свойства нервной системы у детей с РАС.

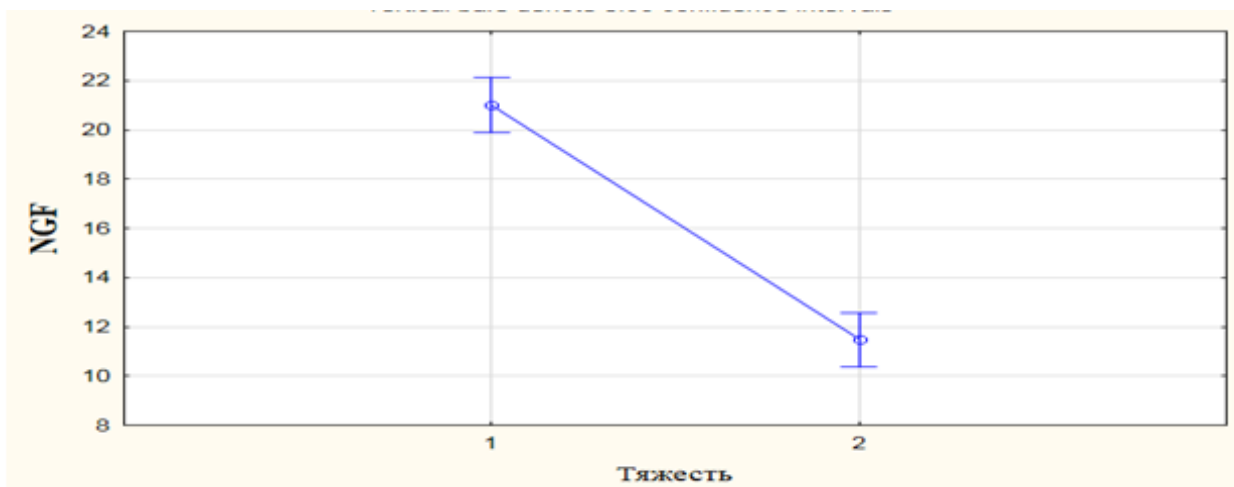


Рисунок 4.17 - График зависимости содержания NGF и степени тяжести заболевания у детей с расстройствами аутистического спектра

Примечание: 1 – средняя степень тяжести, 2 – тяжелая степень.

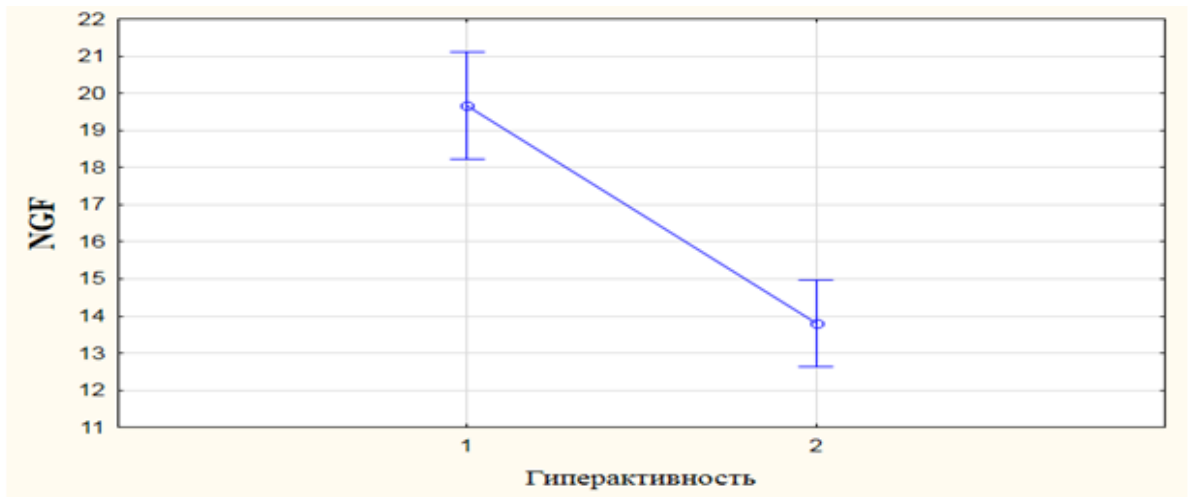


Рисунок 4.18 - График зависимости содержания NGF и уровня гиперактивности, агрессии у детей с расстройствами аутистического спектра

Примечание: 1 – отсутствие выраженных нарушений, 2 – выраженные нарушения.

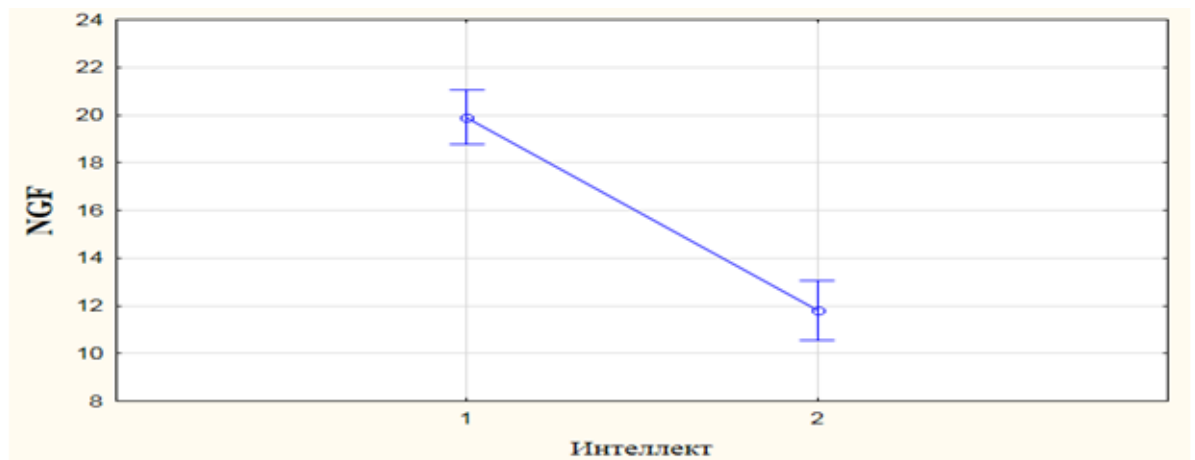


Рисунок 4.19 - График зависимости содержания NGF и уровня интеллекта у детей с расстройствами аутистического спектра

Примечание: 1 – интеллект в пределах нормы, 2 – умственная отсталость.

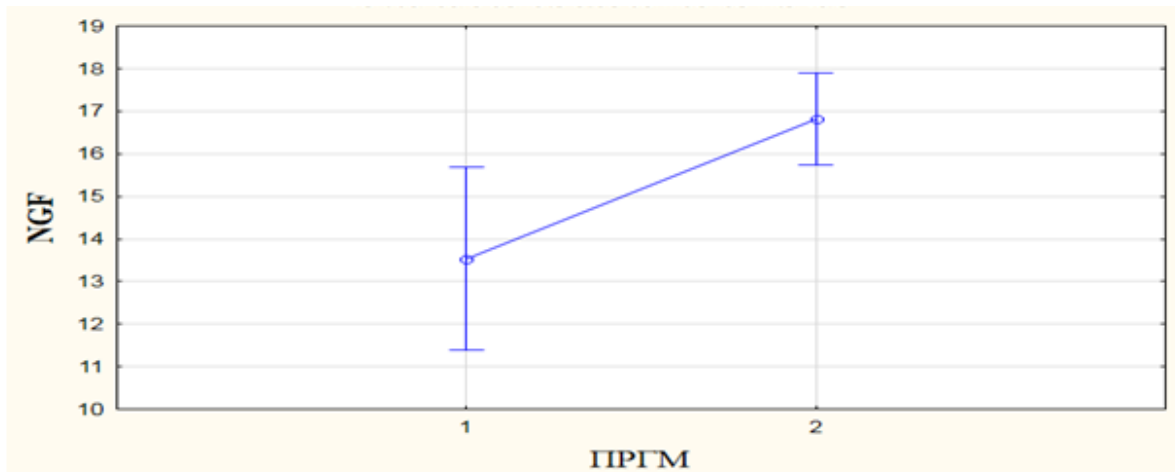


Рисунок 4.20 - График зависимости содержания NGF и наличия пороков развития головного мозга по данным МРТ у детей с расстройствами аутистического спектра

Примечание: 1 – наличие органического поражения головного мозга, 2 – отсутствие органического поражения головного мозга по МРТ.

Показатели NGF, учитывая балльную оценку в каждой сфере по шкале CARS у детей с РАС представлены в таблице 4.14 и таблице 4.15.

Так, во всех сферах шкалы CARS показатели NGF в подгруппах с более тяжелой клинической симптоматикой были достоверно ниже ($p < 0,001$) по сравнению с КГ и с подгруппами со средней выраженностью симптомов, что говорит об ослаблении активации анаболической активности, уменьшении продукции медиаторных веществ, нейротрансмиттеров, структурных белков, являющихся основой для новых волокон нервных клеток.

Установлено, что данный нейротрофический фактор был значительно снижен у всех детей с РАС, это свидетельствует о недостаточном наличии в зрелой нервной системе нейронов, получивших достаточное количество нейротрофинов от клеток-мишеней в процессе развития, так как остальные нейроны удаляются апоптозом.

Таблица 4.14 - Содержание NGF в сыворотке крови у детей с расстройствами аутистического спектра, имеющих балльную оценку сфер по шкале CARS от 1,5 до 2,5; Me (Q1; Q3)

Сфера по шкале CARS/ Показатель	NGF, нг/мл Me (Q1; Q3)	NGF, нг/мл (Min; Max)	Значимость различий, p
Взаимоотношения с людьми (n=124)	19,97 (14,6; 25,8)	(6,3; 40,6)	p=0,001
Имитация (n=114)	20,19 (14,6; 26,31)	(6,3; 40,6)	p=0,001
Эмоциональная реакция (n=126)	19,98 (14,6; 26,2)	(6,3; 40,6)	p=0,001
Владение телом (n=108)	20,24 (14,6; 26,2)	(7,5; 40,6)	p=0,001
Использование объектов (n=131)	19,65 (14,6; 26,3)	(6,3; 40,6)	p=0,001
Адаптация к изменениям (n=119)	20,13 (14,6; 26,3)	(7,5; 40,6)	p=0,001
Визуальная реакция (n=134)	19,22 (14,6; 26,3)	(6,3; 40,6)	p=0,001
Слуховая реакция (n=135)	20,34 (15,2; 26,7)	(6,3; 40,6)	p=0,001
Вкус, запах и реакция на прикосновение и осязания, их использование (n=146)	19,57 (14,6; 26,3)	(6,3; 40,6)	p=0,001
Боязнь или нервозность (n=145)	19,63 (14,6; 26,3)	(6,3; 40,6)	p=0,001
Вербальная коммуникация (n=150)	20,26 (15,2; 26,8)	(6,3; 40,6)	p=0,001
Невербальная коммуникация (n=152)	20,63 (15,5; 26,8)	(6,3; 40,6)	p=0,001
Уровень активности (n=106)	20,33 (15,2; 26,8)	(6,3; 40,6)	p=0,001
Уровень и степень интеллектуального отклика (n=108)	21,14 (16,1; 26,7)	(6,3; 40,6)	p=0,0004
Оценка общего впечатления клинициста (n=81)	24,81 (20,6; 28,15)	(6,3; 40,6)	p=0,032

Примечание: p – достоверность различий в сравнении с КГ.

Взаимозависимость содержания NGF от выраженности балльной оценки основных клинических симптомов по шкале CARS продемонстрировала наличие отрицательных сильной, средних и умеренных корреляционных связей с общим впечатлением специалиста ($r = - 0,832$), невербальной коммуникацией ($r = - 0,618$), реакцией на вкус, запах, прикосновения ($r = - 0,616$), адекватном использовании предметов, объектов, игрушек ($r = - 0,611$), слуховыми реакциями ($r = - 0,606$), уровнем и степенью интеллектуального отклика ($r = - 0,6$), уровнем двигательной активности и визуальных реакций ($r = - 0,59$), владением телом ($r = - 0,586$), адаптацией к изменениям ($r = - 0,577$), имитацией жестов, звуков ($r = - 0,553$), взаимодействием с людьми ($r = - 0,55$), вербальной коммуникацией ($r = - 0,552$), выраженностью эмоциональной реакции ($r = - 0,5$), нервозностью ($r = - 0,46$).

Таблица 4.15 - Содержание NGF в сыворотке крови у детей с расстройствами аутистического спектра, имеющих балльную оценку сфер по шкале CARS от 3,0 до 4,0; Me (Q1; Q3)

Сфера по шкале CARS/ Показатель	NGF, нг/мл Me (Q1; Q3)	NGF, нг/мл (Min; Max)	Значимость различий, p
Взаимоотношения с людьми (n=135)	12,43 (7,8; 15,7)	(3,8; 36,3)	p<0,001
Имитация (n=145)	12,52 (7,5; 15,8)	(3,8; 36,5)	p<0,001
Эмоциональная реакция (n=133)	12,54 (7,5; 15,7)	(3,8; 36,5)	p<0,001
Владение телом (n=151)	13,4 (7,5; 15,8)	(3,8; 36,5)	p<0,001
Использование объектов (n=128)	13,8 (7,8; 15,8)	(3,8; 36,5)	p<0,001
Адаптация к изменениям (n=140)	14,5 (7,8; 15,8)	(3,8; 36,5)	p<0,001
Визуальная реакция (n=125)	12,9 (7,8; 15,8)	(3,8; 36,5)	p<0,001
Слуховая реакция (n=122)	12,3 (7,8; 15,4)	(3,8; 25,7)	p<0,001
Вкус, запах и реакция на прикосновение и осязания, их использование (n=113)	12,16 (7,8; 15,8)	(3,8; 36,5)	p<0,001
Боязнь или нервозность (n=114)	13,09 (7,8; 15,3)	(3,8; 36,5)	p<0,001
Вербальная коммуникация (n=109)	11,4 (7,8; 14,7)	(3,8; 25,7)	p<0,001
Невербальная коммуникация (n=102)	12,8 (7,8; 15,7)	(3,8; 36,5)	p<0,001
Уровень активности (n=152)	11,8 (7,8; 14,7)	(3,8; 25,7)	p<0,001
Уровень и степень интеллектуального отклика (n=151)	12,56 (7,8; 15,7)	(3,8; 36,5)	p<0,001
Оценка общего впечатления клинициста (n=178)	11,69 (7,9; 15,3)	(3,8; 25,7)	p<0,001

Примечание: p – достоверность различий в сравнении с КГ.

Таким образом, у детей с тяжелой степенью заболевания, имеющих симптомы гиперактивности, агрессии, аутоагрессии, сниженным интеллектом, наличием аномалий развития головного мозга, показатели NGF были достоверно ниже не только в сравнении с КГ, но и с подгруппами с менее выраженной клинической симптоматикой. Выраженное ослабление функции NGF могло способствовать нарушению дифференцировки нейронов, снижению активности спраутинга к клеткам нервной системы, что в свою очередь, обеспечивает усиление уже существующих нейрональных токов и способствует образованию новых межнейрональных связей.

Значительное уменьшение уровня NGF у детей с РАС может ухудшать нейропластичность ткани и мешать формированию механизмов, участвующих в восстановлении нарушенных неврологических функций. При его недостаточном

синтезе может быть ослаблена способность к пролиферации, дифференцировке, поддержании жизнеспособности и функционировании периферических и центральных нейронов, что способствовало не только развитию заболевания, но и утяжелению его течения.

4.2.2. Оценка содержания фактора роста головного мозга у детей с расстройствами аутистического спектра

Анализ средних значений BDNF у детей с РАС продемонстрировал, что его значения в ОГ были достоверно ниже ($p < 0,001$) по сравнению с КГ. Содержание BDNF в сыворотке крови у детей с РАС представлены в таблице 4.16.

Данный показатель был достоверно снижен, как у мальчиков ($p < 0,001$), так и у девочек ($p < 0,05$), в сравнении с КГ с отсутствием достоверной разницы между группами.

В отличие от NGF, который был значительно снижен у всех детей с аутизмом, уровень BDNF имел существенные отличия по группам.

Так, значения BDNF у детей со средней степенью тяжести заболевания, без выраженных симптомов гиперактивности, с сохранным интеллектом достоверно не отличались от КГ, а с тяжелой степенью заболевания, аффективными, гиперактивными состояниями и умственной отсталостью были достоверно ниже ($p < 0,001$) в сравнении с данными КГ.

В подгруппах с аномалиями либо отсутствием пороков головного мозга уровень BDNF был достоверно ($p < 0,001$) снижен во всех группах в отличие от показателей здоровых сверстников КГ, свидетельствуя об отсутствии у детей с РАС четкой зависимости дисбаланса данного нейротрофина от гипоксически-ишемических повреждений нейронов.

Таблица 4.16 - Содержание BDNF в сыворотке крови у детей с расстройствами аутистического спектра, Me (Q1; Q3)

Группа/Показатель		BDNF, пг/мл Me (Q1; Q3)	BDNF, пг/мл (Min; Max)	Значимость различий, p
ОГ (n=259)		615,46 (478,56; 746,45)	(302,57; 1045,34)	p=0,00007
Пол	мальчики (n=202)	579,64 (445,36; 672,16)	(302,57; 885,31)	p=0,001 p ₁ =0,17
	девочки (n=57)	654,38 (429,39; 746,4)	(365,84; 1045,31)	p=0,017
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=127)	720,76 (612,87; 648,77)	(356,44; 1045,34)	p=0,39 p ₁ =0,001
	тяжелая степень (n=132)	511,17 (402,5; 575,04)	(302,57; 912,35)	p=0,001
Уровень гиперактивн ости	БезГА (n=104)	691,88 (549,5; 836,9)	(302,57; 1043,56)	p=0,1 p ₁ =0,001
	ГА (n=155)	564,63 (430,56; 634,87)	(304,12; 1045,34)	p=0,001
Уровень интеллекта	СИ (n=139)	691,51 (548,76; 845,33)	(356,44; 1045,34)	p=0,079 p ₁ =0,001
	УО (n=120)	526,38 (401,73; 594,43)	(302,57; 935,76)	p=0,001
ПРГМ	ПРГМ+ (n=52)	541,61 (397,47; 635,22)	(312,65; 936,45)	p=0,001 p ₁ =0,0008
	ПРГМ- (n=207)	632,88 (512,33; 757,55)	(302,57; 1045,34)	p=0,0006
КГ	(n=32)	745,66 (638,22; 943,51)	(563,28; 1093,21)	
КГ	мальчики (n=22)	742,27 (628,46; 927,18)	(563,28; 1022,75)	
	девочки (n=10)	747,82 (638,22; 943,51)	(584,37; 1093,21)	

Примечание: p – достоверность различий в сравнении с КГ; p₁ – достоверность различий между соответствующими группами.

Проверка значимости различий между средними значениями в разных группах методом дисперсионного анализа показал статистическую зависимость BDNF с тяжестью заболевания – $F_{1/1df} = 145,85$ $p = 0,0001$ (рисунок 4.21), наличием гиперактивности, агрессии - $F_{1/1 df} = 36,88$, $p = 0,0001$ (рисунок 4.22), уровнем интеллекта – $F_{1/1 df} = 67,317$, $p = 0,0001$ (рисунок 4.23), аномалиями развития головного мозга – $F_{1/1 df} = 11,1$, $p = 0,00099$ (рисунок 4.24).

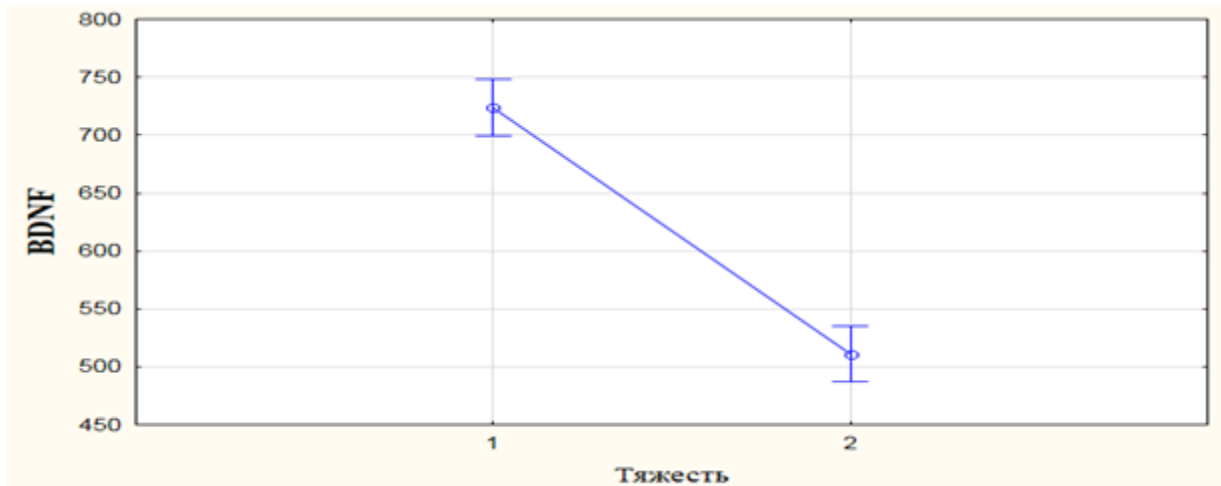


Рисунок 4.21 - График зависимости содержания BDNF и тяжести заболевания у детей с расстройствами аутистического спектра

Примечание: 1 – средняя степень тяжести, 2 – тяжелая степень.

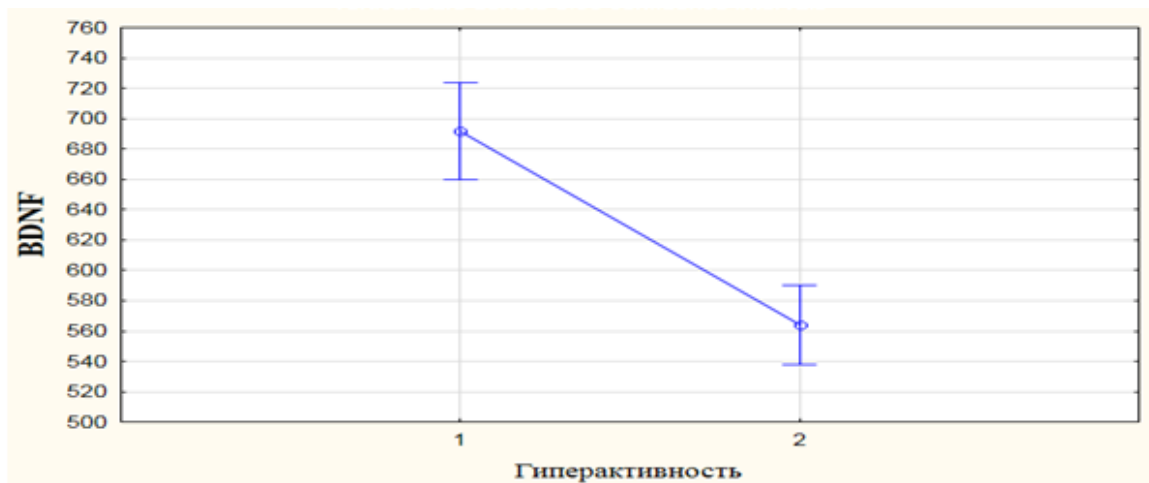


Рисунок 4.22 - График зависимости содержания BDNF и уровня гиперактивности, агрессии у детей с расстройствами аутистического спектра

Примечание: 1 – отсутствие выраженных нарушений, 2 – выраженные нарушения

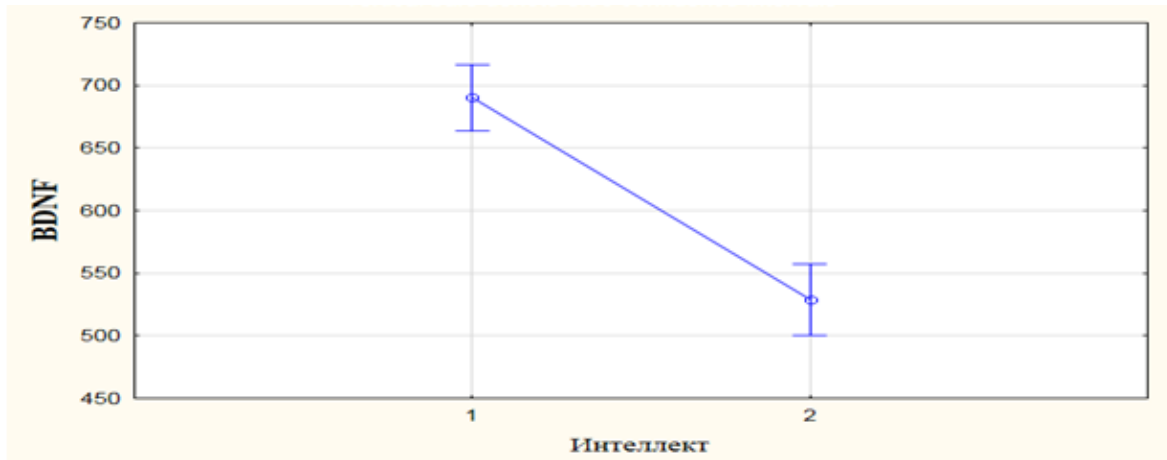


Рисунок 4.23 - График зависимости содержания BDNF и уровня интеллекта у детей с расстройствами аутистического спектра

Примечание: 1 – интеллект в пределах нормы, 2 – умственная отсталость.

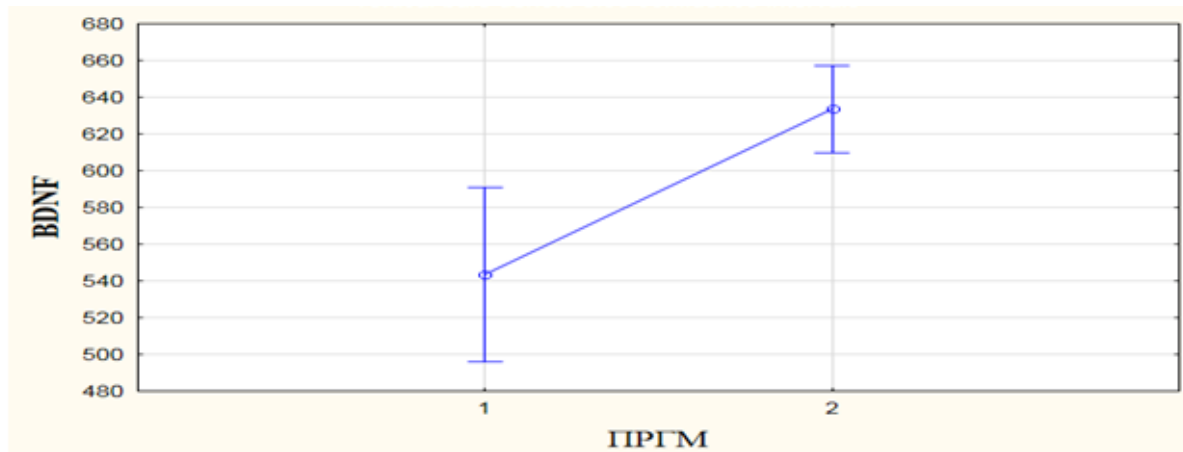


Рисунок 4.24 - График зависимости содержания BDNF и наличия пороков развития головного мозга по данным МРТ у детей с аутистическими расстройствами

Примечание: 1 – наличие органического поражения головного мозга, 2 – отсутствие органического поражения головного мозга по МРТ.

Уровень BDNF, учитывая балльную оценку в каждой сфере по шкале CARS у детей с РАС представлены в таблице 4.17 и таблице 4.18.

Во всех сферах шкалы CARS показатели BDNF в подгруппах с более тяжелой клинической симптоматикой были достоверно ($p < 0,001$) ниже в сравнении с данными КГ и подгруппами с менее выраженными симптомами заболевания, а все значения в подгруппах с умеренной степенью тяжести значимо не отличались от показателей КГ.

Таблица 4.17 - Содержание BDNF в сыворотке крови у детей с расстройствами аутистического спектра, имеющих балльную оценку сфер по шкале CARS от 1,5 до 2,5; Me (Q1; Q3)

Сфера по шкале CARS/ Показатель	BDNF, нг/мл Me (Q1; Q3)	BDNF, нг/мл (Min; Max)	Значимость различий, p
Взаимоотношения с людьми (n=124)	708,74 (602,34; 837,58)	(302,57; 1045,34)	p=0,21
Имитация (n=114)	704,01 (602,48; 835,66)	(356,44; 934,67)	p=0,138
Эмоциональная реакция (n=126)	702,36 (581,02; 845,9)	(356,44; 1045,34)	p=0,156
Владение телом (n=108)	715,32 (607,33; 829,76)	(347,28; 1045,34)	p=0,33
Использование объектов (n=131)	706,27 (602,34; 837,58)	(347,28; 1045,34)	p=0,17
Адаптация к изменениям (n=119)	704,01 (581,02; 845,9)	(356,44; 934,67)	p=0,18
Визуальная реакция (n=134)	703,26 (504,32; 815,73)	(347,28; 1043,56)	p=0,25
Слуховая реакция (n=135)	715,32 (607,33; 845,9)	(356,44; 1045,34)	p=0,37
Вкус, запах и реакция на прикосновение и осязания, их использование (n=146)	708,42 (602,34; 837,58)	(356,44; 1045,34)	p=0,21
Боязнь или нервозность (n=145)	707,84 (611,57; 849,15)	(302,57; 1045,34)	p=0,21
Вербальная коммуникация (n=150)	710,23 (610,3; 854,26)	(356,44; 1045,34)	p=0,39
Невербальная коммуникация (n=152)	706,25 (611,57; 849,15)	(356,44; 1045,34)	p=0,21
Уровень активности (n=106)	705,32 (602,34; 845,9)	(356,44; 1045,34)	p=0,37
Уровень и степень интеллектуального отклика (n=108)	717,7 (611,57; 849,12)	(356,44; 1045,34)	p=0,29
Оценка общего впечатления клинициста (n=81)	739,4 (622,63; 895,18)	(506,47; 1045,34)	p=0,005

Примечание: p – достоверность различий в сравнении с КГ.

Корреляционный анализ показателей BDNF и балльной оценки сфер по шкале CARS выявил отрицательные средние и сильные корреляционные связи между изучаемыми показателями. Так, зависимость уровня BDNF имело отрицательную

сильную связь с общим впечатлением специалиста ($r = - 0,799$), средние отрицательные связи со слуховыми реакциями ($r = - 0,633$), использовании предметов, объектов, игрушек ($r = - 0,622$), невербальной коммуникацией ($r = - 0,62$), уровнем и степенью интеллектуального отклика ($r = - 0,607$), выраженностью визуальных реакций ($r = - 0,602$), адаптацией к изменениям ($r = - 0,601$), реакцией на вкус, запах ($r = - 0,599$), уровнем двигательной активности ($r = - 0,574$), имитацией жестов, звуков, движений ($r = - 0,556$), вербальной коммуникацией ($r = - 0,542$), взаимоотношением с родными и окружающими людьми ($r = - 0,537$), владением телом ($r = - 0,527$), выраженностью эмоциональной реакции ($r = - 0,517$) и умеренную связь с нервозностью ($r = - 0,46$).

Таблица 4.18 - Содержание BDNF в сыворотке крови у детей с расстройствами аутистического спектра, имеющих балльную оценку сфер по шкале CARS от 3,0 до 4,0; Me (Q1; Q3)

Сфера по шкале CARS/ Показатель	BDNF, нг/мл Me (Q1; Q3)	BDNF, нг/мл (Min; Max)	Значимость различий, p
Взаимоотношения с людьми (n=135)	532,41 (412,46; 602,45)	(304,12; 925,88)	p<0,001
Имитация (n=145)	535,87 (407,56; 601,23)	(302,57; 1043,56)	p<0,001
Эмоциональная реакция (n=133)	529,05 (407,56; 587,63)	(302,57; 1043,56)	p<0,001
Владение телом (n=151)	542,71 (465,16; 610,43)	(302,57; 912,35)	p<0,001
Использование объектов (n=128)	547,12 (432,63; 601,35)	(302,57; 912,35)	p<0,001
Адаптация к изменениям (n=140)	535,87 (407,56; 601,23)	(302,57; 1043,56)	p<0,001
Визуальная реакция (n=125)	552,27 (432,63; 601,23)	(302,57; 912,35)	p<0,001
Слуховая реакция (n=122)	545,32 (465,16; 610,43)	(302,57; 934,67)	p<0,001
Вкус, запах и реакция на прикосновение и осязания, их использование (n=113)	526,25 (412,46; 610,43)	(302,57; 925,88)	p<0,001
Боязнь или нервозность (n=114)	542,15 (412,46; 610,43)	(302,57; 925,88)	p<0,001
Вербальная коммуникация (n=109)	548,27 (428,26; 610,43)	(302,57; 925,88)	p<0,001
Невербальная коммуникация (n=102)	542,15 (412,46; 610,43)	(302,57; 925,88)	p<0,001
Уровень активности (n=152)	546,47 (428,26; 610,43)	(312,45; 822,15)	p<0,001
Уровень и степень интеллектуального отклика (n=151)	539,47 (421,44; 610,43)	(302,57; 912,35)	p<0,001
Оценка общего впечатления клинициста (n=178)	523,53 (426,11; 602,46)	(302,57; 934,16)	p<0,001

Примечание: p – достоверность различий в сравнении с КГ.

Наибольшая зависимость BDNF имела с клиническими симптомами по использованию предметов и объектов, сенсорными реакциями, вербальной и невербальной коммуникацией и уровнем интеллектуального развития, указывая на важную его роль в когнитивных и адаптационных процессах.

Таким образом, уровень BDNF имел зависимость от тяжести заболевания и выраженности клинических симптомов. Его значения были достоверно снижены у детей с РАС при тяжелой степени тяжести, с выраженной гиперактивностью, сниженным интеллектом. У детей с легкими симптомами заболевания показатели не отличались от данных здоровых сверстников, что являлось позитивным прогностическим критерием, способствующем адекватной компенсации нарушенных функций, постепенной инклюзии в общество, социализации детей.

Снижение экспрессии BDNF у детей с РАС с более тяжелой клинической симптоматикой способствовало ослаблению нейропротективной функции в условиях эксайтотоксичности за счет снижения индуцируемой BDNF тирозинкиназной активности. Ослабление участия BDNF в стабилизации холинергических рецепторов переднего мозга, в процессах памяти и обучения оказывало неблагоприятные воздействия на интеллектуальные способности и адаптационные реакции детей с РАС.

4.3. Характеристика уровня белков теплового шока у детей с расстройствами аутистического спектра

4.3.1. Оценка содержания шаперона Hsp27 у детей с расстройствами аутистического спектра

Анализ средних значений Hsp27 у детей с РАС показал его достоверное снижение в ОГ ($p < 0,01$) по сравнению с КГ. Показатели Hsp27 у детей с РАС представлены в таблице 4.19.

У мальчиков ($p < 0,001$) и девочек ($p < 0,05$) данный показатель был достоверно снижен в сравнении со здоровыми сверстниками КГ, а значения у девочек были достоверно выше ($p < 0,01$), чем у мальчиков, что свидетельствовало о более сохранных адаптационных механизмах у девочек.

Таблица 4.19 - Содержание Hsp27 в сыворотке крови у детей с расстройствами аутистического спектра, Me (Q1; Q3)

Группа/Показатель		Hsp27, пг/мл Me (Q1; Q3)	Hsp27, пг/мл (Min; Max)	Значимость различий, p
ОГ (n=259)		1,93 (1,26; 2,69)	(0,14; 3,16)	p=0,008
Пол	мальчики (n=202)	1,74 (1,13; 2,44)	(0,14; 2,86)	p=0,001 p ₁ =0,002
	девочки (n=57)	2,18 (1,35; 2,97)	(0,84; 3,16)	p=0,47
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=127)	2,48 (2,06; 2,86)	(1,25; 3,16)	p=0,12 p ₁ =0,001
	тяжелая степень (n=132)	1,4 (1,06; 1,64)	(0,14; 3,05)	p=0,001
Уровень гиперактивн ости	БезГА (n=104)	2,29 (1,77; 2,85)	(0,87; 3,16)	p=0,92 p ₁ =0,001
	ГА (n=155)	1,68 (1,15; 2,15)	(0,14; 3,14)	p=0,00001
Уровень интеллекта	СИ (n=139)	2,31 (1,86; 2,85)	(0,36; 3,16)	p=0,97 p ₁ =0,001
	УО (n=120)	1,49 (1,07; 1,76)	(0,14; 3,12)	p=0,001
ПРГМ	ПРГМ+ (n=52)	1,67 (1,09; 2,37)	(0,68; 3,14)	p=0,0004 p ₁ =0,004
	ПРГМ- (n=207)	2,0 (1,35; 2,74)	(0,14; 3,16)	p=0,031
КГ	(n=32)	2,3 (1,55; 2,75)	(1,25; 4,48)	
КГ	мальчики (n=22)	2,33 (1,62; 2,98)	(1,3; 4,48)	
	девочки (n=10)	2,3 (1,41; 2,6)	(1,25; 4,25)	

Примечание: p – достоверность различий в сравнении с КГ; p₁ – достоверность различий между соответствующими группами.

Показатели Hsp27 у детей со средней степенью тяжести заболевания, без выраженных симптомов гиперактивности, с сохранным интеллектом достоверно не отличались от данных КГ, а с тяжелой степенью, с аффективными, гиперактивными состояниями и с умственной отсталостью были достоверно ниже ($p < 0,001$) в сравнении со здоровыми сверстниками КГ. В подгруппах с наличием и отсутствием аномалий развития головного мозга уровень Hsp27 был достоверно ниже ($p < 0,001$, $p < 0,05$, соответственно) в сравнении с данными КГ.

Проверка значимости различий между средними значениями в разных группах методом дисперсионного анализа показал наибольшую статистическую зависимость между содержанием Hsp27 и тяжестью заболевания – $F_{1/1df} = 282,47$ $p = 0,0001$ (рисунок 4.25), наличием гиперактивности, агрессии – $F_{1/1df} = 48,359$, $p = 0,0001$ (рисунок 4.26), уровнем интеллекта – $F_{1/1df} = 109,72$, $p = 0,0001$ (рисунок 4.27), и с аномалиями развития головного мозга – $F_{1/1df} = 9,274$, $p = 0,0025$ (рисунок 4.28), что свидетельствовало о меньшем дисбалансе данного шаперона, связанного с повреждениями головного мозга и большей ролью метаболической дисфункции.

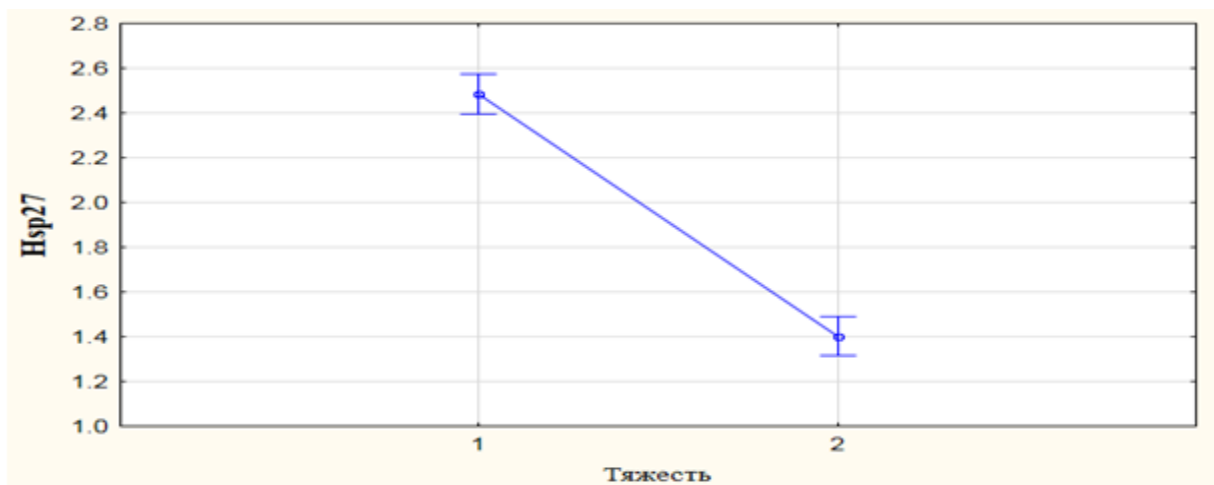


Рисунок 4.25 - График зависимости содержания Hsp27 и степени тяжести заболевания у детей с расстройствами аутистического спектра

Примечание: 1 – средняя степень тяжести, 2 – тяжелая степень.

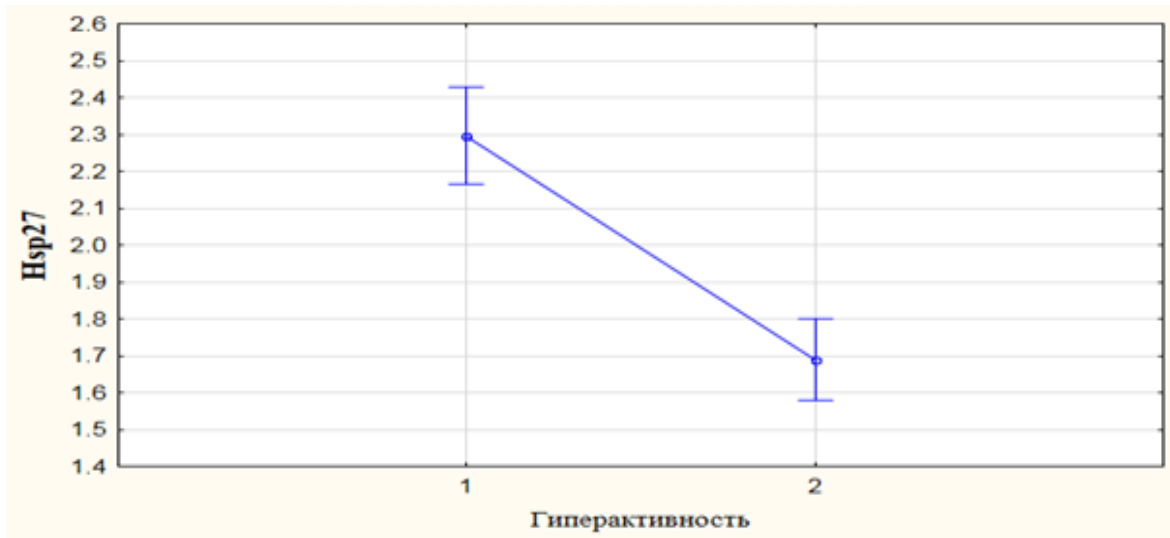


Рисунок 4.26 - График зависимости содержания Hsp27 и уровня гиперактивности, агрессии у детей с расстройствами аутистического спектра

Примечание: 1 – отсутствие выраженных нарушений, 2 – выраженные нарушения.

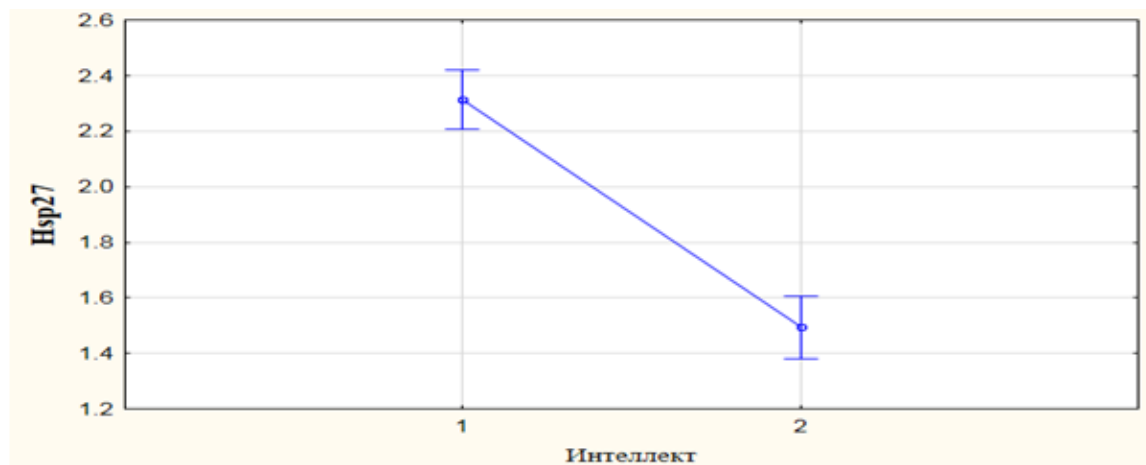


Рисунок 4.27 - График зависимости содержания Hsp27 и уровня интеллекта у детей с расстройствами аутистического спектра

Примечание: 1 – интеллект в пределах нормы, 2 – умственная отсталость.

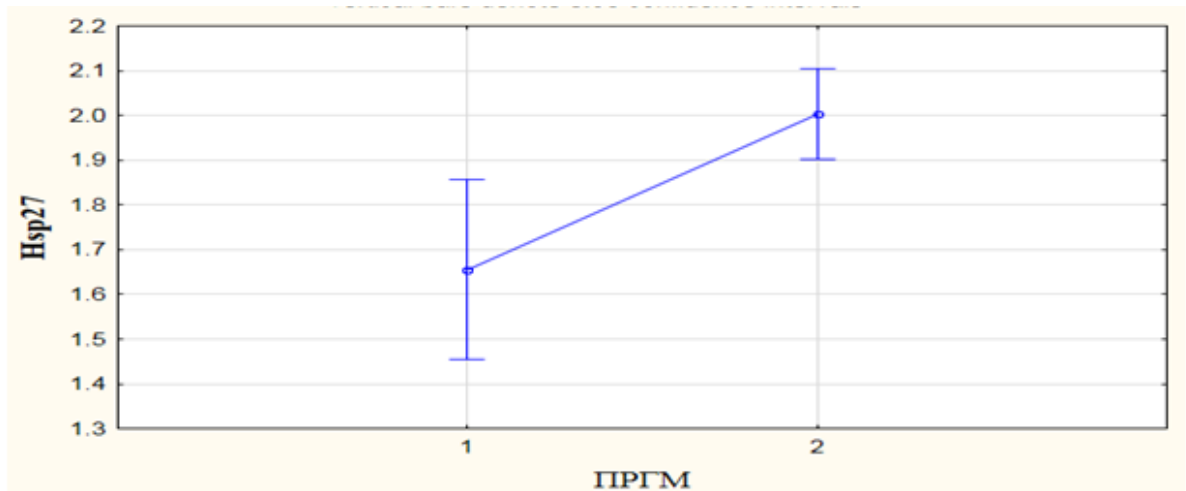


Рис.4.28 - График зависимости содержания Hsp27 и наличия пороков развития головного мозга по данным МРТ у детей с расстройствами аутистического спектра

Примечание: 1 – наличие органического поражения головного мозга, 2 – отсутствие органического поражения головного мозга по МРТ.

Показатели Hsp27, учитывая балльную оценку в каждой сфере по шкале CARS у детей с РАС представлены в таблице 4.20 и таблице 4.21.

Во всех сферах шкалы CARS показатели Hsp27 в подгруппах с тяжелыми клиническими симптомами были достоверно ($p < 0,001$) ниже в сравнении с подгруппами с более легкой симптоматикой, однако, большинство клинических симптомов в сферах шкалы CARS детей с РАС с умеренно выраженными симптомами заболевания имели значения Hsp27 достоверно не отличающиеся от показателей КГ.

Уровень шаперона был значимо снижен в подгруппах с легкими симптомами заболевания в сферах имитации, адаптации к изменениям, реакциях на прикосновение, осязания, изменение вкуса и запаха, а также, фобиях и нервозности, что показывает участие Hsp27 в патогенезе данных нарушений.

Таблица 4.20 - Содержание Hsp27 в сыворотке крови у детей с расстройствами аутистического спектра, имеющих балльную оценку сфер по шкале CARS от 1,5 до 2,5; Me (Q1; Q3)

Сфера по шкале CARS/ Показатель	Hsp27, нг/мл Me (Q1; Q3)	Hsp27, нг/мл (Min; Max)	Значимость различий, p
Взаимоотношения с людьми (n=124)	2,36 (1,86; 2,85)	(0,68; 3,16)	p=0,67
Имитация (n=114)	2,43 (1,96; 2,85)	(1,27; 3,16)	p=0,0019
Эмоциональная реакция (n=126)	2,39 (1,96; 2,85)	(0,9; 3,16)	p=0,48
Владение телом (n=108)	2,5 (2,15; 2,85)	(0,8; 3,16)	p=0,17
Использование объектов (n=131)	2,38 (1,96; 2,85)	(0,63; 3,14)	p=0,45
Адаптация к изменениям (n=119)	2,42 (1,96; 2,85)	(1,27; 3,16)	p=0,0027
Визуальная реакция (n=134)	2,39 (1,96; 2,85)	(0,71; 3,14)	p=0,62
Слуховая реакция (n=135)	2,38 (1,96; 2,85)	(0,63; 3,14)	p=0,56
Вкус, запах и реакция на прикосновение и осязания, их использование (n=146)	2,41 (1,94; 2,85)	(1,27; 3,16)	p=0,0011
Боязнь или нервозность (n=145)	2,4 (1,96; 2,88)	(0,9; 3,16)	p=0,035
Вербальная коммуникация (n=150)	2,35 (1,83; 2,85)	(0,81; 3,16)	p=0,27
Невербальная коммуникация (n=152)	2,36 (1,86; 2,81)	(0,63; 3,16)	p=0,37
Уровень активности (n=106)	2,51 (2,07; 2,87)	(0,75; 3,16)	p=0,24
Уровень и степень интеллектуального отклика (n=108)	2,5 (2,15; 2,87)	(0,78; 3,16)	p=0,12
Оценка общего впечатления клинициста (n=81)	2,67 (2,59; 2,9)	(1,63; 3,16)	p=0,001

Примечание: p – достоверность различий в сравнении с КГ.

Таким образом, уровень Hsp27 у детей с РАС был достоверно снижен в сравнении с данными КГ. Выявлено, что у детей с тяжелой степенью заболевания, имеющих симптомы гиперактивности, агрессии, сниженный интеллект, наличие пороков развития мозга, показатели Hsp27 были достоверно ниже по сравнению с контрольной группой, что значительно снижало его протективные функции при стрессовых состояниях. Его значения при средней степени тяжести, без выраженной гиперактивности и сохранным интеллектом не имели отличия от уровня у детей КГ, указывая на поддержание у них адекватных компенсаторных реакций.

Корреляционный анализ показателей Hsp27 и балльной оценки сфер по шкале CARS выявил наибольшее число отрицательных сильных и средних корреляционных

связей между изучаемыми показателями. Так, зависимость уровня шаперона Hsp27 имело отрицательную сильную связь с общим впечатлением специалиста ($r = - 0,814$), невербальной коммуникацией ($r = - 0,763$), уровнем интеллектуального отклика ($r = - 0,76$), слуховыми реакциями ($r = - 0,715$), реакциями на вкус, запах ($r = - 0,706$), выраженностью визуальных реакций ($r = - 0,702$), средние отрицательные связи с уровнем двигательной активности ($r = - 0,698$), выраженностью эмоциональной реакции ($r = - 0,666$), имитацией жестов, звуков, движений ($r = - 0,665$), вербальной коммуникацией ($r = - 0,661$), адекватном владении телом ($r = - 0,648$), использовании предметов, объектов, игрушек ($r = - 0,625$), адаптацией к изменениям ($r = - 0,623$), взаимоотношением с родными и окружающими людьми ($r = - 0,621$), боязнью и нервозностью ($r = - 0,55$).

Таблица 4.21 - Содержание Hsp27 в сыворотке крови у детей с расстройствами аутистического спектра, имеющих балльную оценку сфер по шкале CARS от 3,0 до 4,0; Me (Q1; Q3)

Сфера по шкале CARS/ Показатель	Hsp27, нг/мл Me (Q1; Q3)	Hsp27, нг/мл (Min; Max)	Значимость различий, p
Взаимоотношения с людьми (n=135)	1,52 (1,06; 1,87)	(0,14; 3,12)	p<0,001
Имитация (n=145)	1,48 (1,06; 1,7)	(0,14; 3,16)	p<0,001
Эмоциональная реакция (n=133)	1,48 (1,06; 1,73)	(0,14; 3,14)	p<0,001
Владение телом (n=151)	1,5 (1,07; 1,73)	(0,14; 3,05)	p<0,001
Использование объектов (n=128)	1,33 (1,06; 1,64)	(0,14; 3,14)	p<0,001
Адаптация к изменениям (n=140)	1,49 (1,06; 1,7)	(0,14; 3,16)	p<0,001
Визуальная реакция (n=125)	1,34 (1,05; 1,67)	(0,14; 3,16)	p<0,001
Слуховая реакция (n=122)	1,32 (1,05; 1,53)	(0,14; 3,16)	p<0,001
Вкус, запах и реакция на прикосновение и осязания, их использование (n=113)	1,49 (1,06; 1,7)	(0,14; 3,14)	p<0,001
Боязнь или нервозность (n=114)	1,48 (1,04; 1,71)	(0,14; 3,14)	p<0,001
Вербальная коммуникация (n=109)	1,5 (1,06; 1,89)	(0,14; 3,14)	p<0,001
Невербальная коммуникация (n=102)	1,36 (1,04; 1,64)	(0,14; 3,14)	p<0,001
Уровень активности (n=152)	1,49 (1,06; 1,86)	(0,14; 3,05)	p<0,001
Уровень и степень интеллектуального отклика (n=151)	1,5 (1,07; 1,86)	(0,14; 3,05)	p<0,001
Оценка общего впечатления клинициста (n=178)	1,58 (1,13; 2,01)	(0,14; 2,96)	p<0,001

Примечание: p – достоверность различий в сравнении с КГ.

Таким образом, одна из главных функций Hsp27 по защите клеток от стресса и ингибировании на разных этапах внешнего пути апоптоза у детей с аутизмом при тяжелой степени заболевания и выраженных клинических проявлениях заболевания значительно снижена. Полученные сниженные данные свидетельствуют о нарушении у них антиапоптотической функции, снижения устойчивости по отношению к проапоптотическим белкам, которые способствуют выходу их из митохондрий и активируют каспазы. Кроме этого, при ослаблении его функции может нарушаться связывание малыми шаперонами (Hsp27) цитохрома С и снижение его влияния на уменьшение образования активных форм кислорода, находящихся в цитоплазме. При этом ослабляются защитные и восстановительные свойства головного мозга и повышается вероятность постгипоксической гибели нервных клеток путем апоптоза и некроза, и возникающий при этом оксидативный стресс оказывает непосредственную роль в формировании митохондриальной дисфункции и нарушениях энергетического метаболизма.

Пониженный уровень Hsp27 способствует усилению тяжести заболевания, выраженности аутистической симптоматики, участию его в патогенетических механизмах РАС, связанных с адаптацией, компенсацией гиперреактивных стресс-реализующих и эмоциональных реакций.

4.3.2. Оценка содержания шаперона Hsp70 у детей с расстройствами аутистического спектра

Анализируя уровень средних значений шаперона Hsp70 у детей с РАС отмечено его достоверное снижение ($p < 0,01$) по сравнению с КГ. Данный показатель был достоверно низким как у мальчиков ($p < 0,05$), так и у девочек ($p < 0,001$) в сравнении с КГ, а значения у девочек были ниже ($p < 0,05$), чем у мальчиков. Показатели Hsp70 у детей с РАС представлены в таблице 4.22.

Таблица 4.22 - Содержание Hsp70 в сыворотке крови у детей с расстройствами аутистического спектра, Me (Q1; Q3)

Группа/показатель		Hsp70, пг/мл Me (Q1; Q3)	Hsp70, пг/мл (Min; Max)	Значимость различий, p
ОГ (n=259)		3,58 (2,47; 4,77)	(1,35; 6,58)	p=0,01
Пол	мальчики (n=202)	3,61 (2,57; 4,88)	(1,45; 6,58)	p=0,047 p ₁ =0,02
	девочки (n=57)	3,22 (2,0; 4,28)	(1,35; 6,12)	p=0,0004
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=127)	4,53 (3,75; 5,37)	(1,95; 6,58)	p=0,16 p ₁ =0,001
	тяжелая степень (n=132)	2,67 (2,05; 3,05)	(1,35; 5,76)	p=0,0001
Уровень гиперактивн ости	БезГА (n=104)	4,01 (2,77; 5,27)	(1,36; 6,58)	p=0,42 p ₁ =0,0002
	ГА (n=155)	3,29 (2,18; 4,32)	(1,35; 6,58)	p=0,00027
Уровень интеллекта	СИ (n=139)	4,26 (3,26; 5,34)	(1,35; 6,58)	p=0,88 p ₁ =0,00027
	УО (n=120)	2,8 (2,05; 3,13)	(1,36; 6,03)	p=0,0001
ПРГМ	ПРГМ+ (n=52)	3,27 (2,16; 4,37)	(1,42; 6,25)	p=0,001 p ₁ =0,063
	ПРГМ- (n=207)	3,66 (2,54; 4,83)	(1,35; 6,58)	p=0,026
КГ	(n=32)	4,22 (3,34; 5,15)	(2,36; 6,84)	
КГ	мальчики (n=22)	4,25 (3,34; 5,15)	(2,41; 6,84)	
	девочки (n=10)	4,2 (3,12; 4,98)	(2,36; 6,45)	

Примечание: p – достоверность различий в сравнении с КГ; p₁ – достоверность различий между соответствующими группами.

Содержание Hsp70 у детей с выраженной гиперактивностью, сниженным интеллектом, тяжелой степенью заболевания были значимо ниже ($p < 0,001$) в сравнении с данными КГ, а уровень у детей со средней степенью тяжести заболевания, с не выраженными симптомами гиперактивности и с сохранным интеллектом не отличались от КГ, что указывает на сохранность компенсаторных нейропротективных, проаптоических механизмов. Уровень Hsp70 в группах с

наличием или отсутствием пороков развития головного мозга был снижен во всех подгруппах, однако, у детей без органической патологии мозга, его значения мало ($p < 0,05$) отличались от показателей КГ.

Проверка значимости различий между средними показателями в разных группах методом дисперсионного анализа у детей с РАС показала высокую статистическую зависимость между уровнем шаперона Hsp70 с тяжестью заболевания – $F_{1/1df} = 225,19$, $p = 0,0001$ (рисунок 4.29), наличием гиперактивности, агрессии, аффективных состояний – $F_{1/1 df} = 18,702$, $p = 0,00002$ (рисунок 4.30), уровнем интеллектуального развития – $F_{1/1 df} = 103,31$, $p = 0,0001$ (рисунок 4.31), и менее значительной зависимости от наличия аномалий развития мозга – $F_{1/1 df} = 4,339$, $p = 0,0382$ (рисунок 4.32).

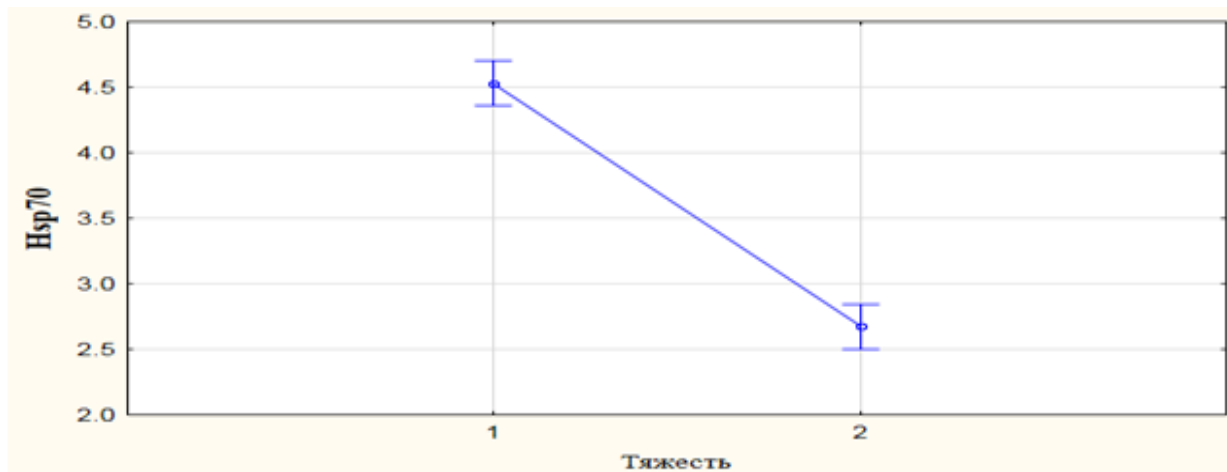


Рисунок 4.29 - График зависимости содержания Hsp70 и степени тяжести заболевания у детей с расстройствами аутистического спектра

Примечание: 1 – средняя степень тяжести, 2 – тяжелая степень.

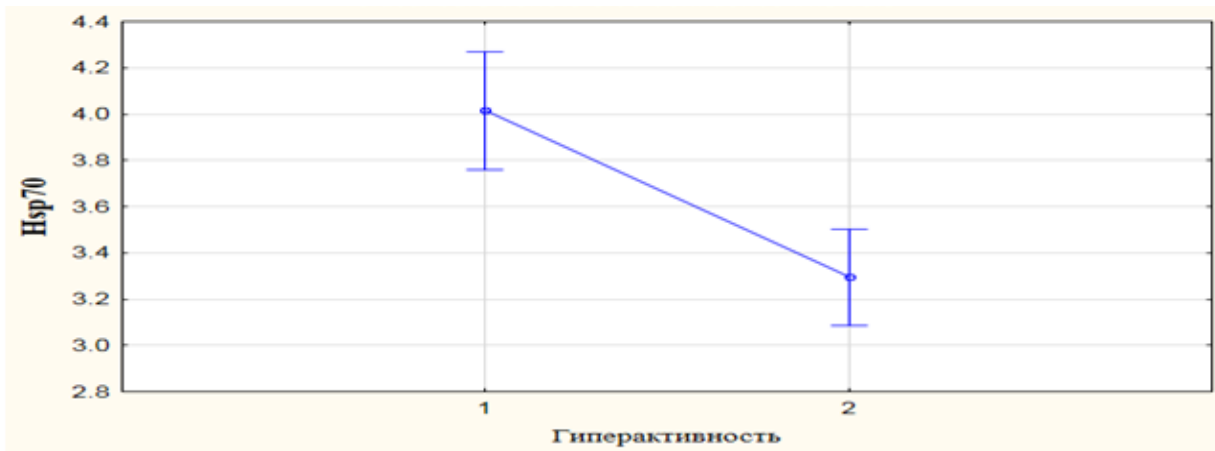


Рисунок 4.30 - График зависимости содержания Hsp70 и уровня гиперактивности, агрессии у детей с расстройствами аутистического спектра

Примечание: 1 – отсутствие выраженных нарушений, 2 – выраженные нарушения.

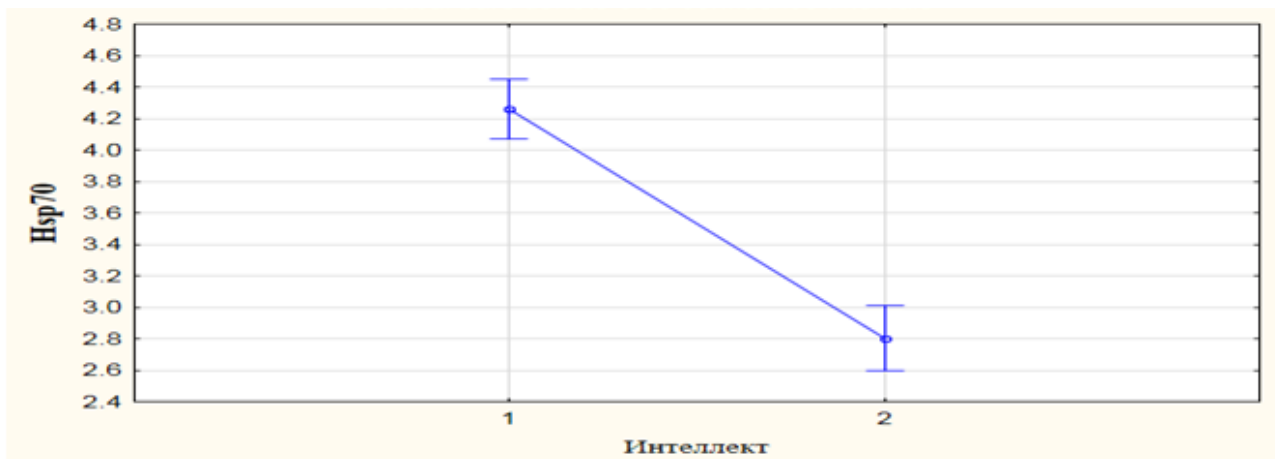


Рисунок 4.31 - График зависимости содержания Hsp70 и уровня интеллекта у детей с расстройствами аутистического спектра

Примечание: 1 – интеллект в пределах нормы, 2 – умственная отсталость.

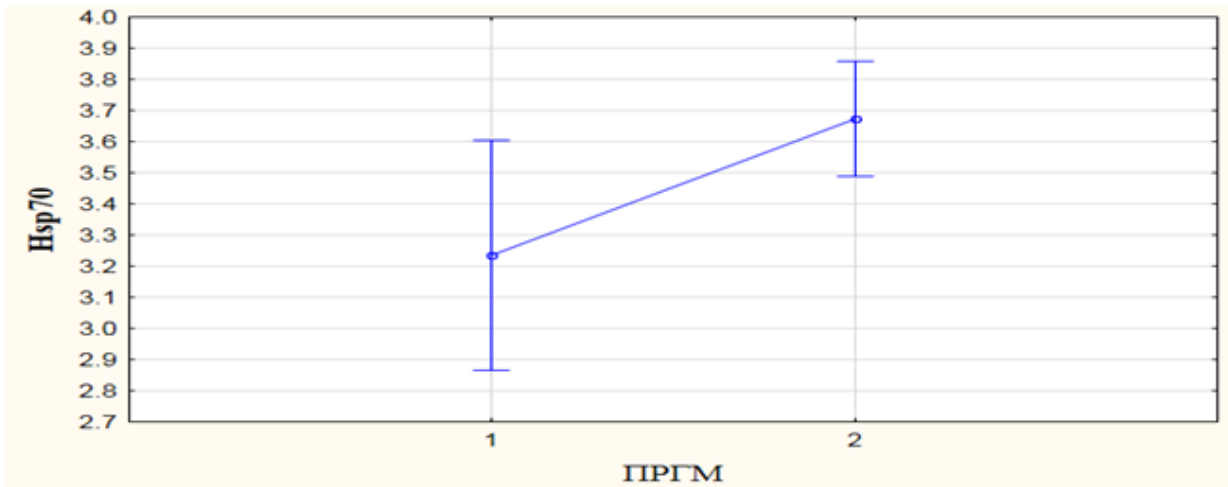


Рисунок 4.32 - График зависимости содержания Nsp70 и наличия ПРГМ по данным МРТ у детей с расстройствами аутистического спектра

Примечание: 1 – наличие органического поражения головного мозга, 2 – отсутствие органического поражения головного мозга по МРТ.

Показатели Nsp70, учитывая балльную оценку в каждой сфере по шкале CARS, у детей с РАС представлены в таблице 4.23 и таблице 4.24.

Так, во всех сферах шкалы CARS показатели Nsp70 в подгруппах с тяжелой клинической картиной заболевания были достоверно ($p < 0,001$) ниже по сравнению с подгруппами с легкими симптомами и с данными КГ. Большинство показателей в сферах шкалы CARS подгруппах с не выраженными клиническими симптомами заболевания имели значения Nsp70 достоверно не отличающиеся от значений КГ, и только в сферах имитации, адаптации к изменениям среды, уровне и степени интеллектуального отклика были достоверно ($p < 0,05$) ниже относительно данных КГ, демонстрируя относительную сохранность энерготропных компенсаторных механизмов у детей с более легкими клиническими проявлениями заболевания.

Таблица 4.23 - Содержание Hsp70 в сыворотке крови у детей с расстройствами аутистического спектра, имеющих балльную оценку сфер по шкале CARS от 1,5 до 2,5; Me (Q1; Q3)

Сфера по шкале CARS/ Показатель	Hsp70, нг/мл Me (Q1; Q3)	Hsp70, нг/мл (Min; Max)	Значимость различий, p
Взаимоотношения с людьми (n=124)	4,38 (3,57; 5,37)	(1,53; 6,58)	p=0,48
Имитация (n=114)	4,37 (3,57; 5,35)	(1,95; 6,58)	p=0,0012
Эмоциональная реакция (n=126)	4,41 (3,64; 5,37)	(1,75; 6,58)	p=0,4
Владение телом (n=108)	4,64 (3,96; 5,38)	(1,9; 6,58)	p=0,051
Использование объектов (n=131)	4,39 (3,55; 5,39)	(1,53; 6,58)	p=0,52
Адаптация к изменениям (n=119)	4,36 (3,55; 5,34)	(1,91; 6,58)	p=0,0018
Визуальная реакция (n=134)	4,39 (3,51; 5,42)	(1,51; 6,58)	p=0,54
Слуховая реакция (n=135)	4,37 (3,55; 5,39)	(1,55; 6,58)	p=0,49
Вкус, запах и реакция на прикосновение и осязания, их использование (n=146)	4,34 (3,57; 5,31)	(1,89; 6,58)	p=0,58
Боязнь или нервозность (n=145)	4,35 (3,54; 5,32)	(1,89; 6,58)	p=0,56
Вербальная коммуникация (n=150)	4,34 (3,5; 5,47)	(1,82; 6,58)	p=0,58
Невербальная коммуникация (n=152)	4,36 (3,56; 5,38)	(1,89; 6,58)	p=0,57
Уровень активности (n=106)	4,64 (3,94; 5,38)	(1,9; 6,58)	p=0,052
Уровень и степень интеллектуального отклика (n=108)	4,65 (3,96; 5,38)	(1,89; 6,58)	p=0,048
Оценка общего впечатления клинициста (n=81)	4,82 (4,31; 5,58)	(1,95; 6,58)	p=0,067

Примечание: p – достоверность различий в сравнении с КГ.

Корреляционный анализ значений Hsp70 и балльной оценки сфер по шкале CARS выявил отрицательные сильные корреляционные связи с общим впечатлением специалиста ($r = - 0,799$), уровнем интеллекта ($r = - 0,768$), невербальной коммуникацией ($r = - 0,724$), а также, умеренные отрицательные связи с выраженностью визуальных реакций ($r = - 0,676$), слуховыми реакциями ($r = - 0,672$), реакцией на вкус, запах, прикосновения ($r = - 0,66$), владением телом ($r = - 0,646$), уровнем двигательной активности ($r = - 0,643$), выраженностью эмоциональной реакции ($r = - 0,62$), взаимоотношением с родными и окружающими ребенка людьми ($r = - 0,615$), использовании предметов, объектов ($r = - 0,613$), имитацией жестов, движений ($r = - 0,61$), адаптацией к изменениям ($r = - 0,601$), невербальной коммуникацией ($r = - 0,579$), боязнью и нервозностью ($r = - 0,536$).

Таблица 4.24 - Содержание Hsp70 в сыворотке крови у детей с расстройствами аутистического спектра, имеющих балльную оценку сфер по шкале CARS от 3,0 до 4,0; Me (Q1; Q3)

Сфера по шкале CARS/ Показатель	Hsp70, нг/мл Me (Q1; Q3)	Hsp70, нг/мл (Min; Max)	Значимость различий, p
Взаимоотношения с людьми (n=135)	2,81 (2,06; 3,1)	(1,35; 6,03)	p<0,001
Имитация (n=145)	2,86 (2,05; 3,35)	(1,35; 6,03)	p<0,001
Эмоциональная реакция (n=133)	2,78 (2,05; 3,21)	(1,35; 5,84)	p<0,001
Владение телом (n=151)	2,76 (2,04; 3,26)	(1,35; 5,65)	p<0,001
Использование объектов (n=128)	2,8 (2,04; 3,14)	(1,35; 6,03)	p<0,001
Адаптация к изменениям (n=140)	2,85 (2,02; 3,35)	(1,35; 6,03)	p<0,001
Визуальная реакция (n=125)	2,7 (2,02; 3,16)	(1,35; 6,03)	p<0,001
Слуховая реакция (n=122)	2,8 (2,04; 3,31)	(1,35; 6,05)	p<0,001
Вкус, запах и реакция на прикосновение и осязания, их использование (n=113)	2,55 (2,01; 2,76)	(1,35; 5,76)	p<0,001
Боязнь или нервозность (n=114)	2,54 (2,03; 2,78)	(1,35; 5,76)	p<0,001
Вербальная коммуникация (n=109)	2,55 (2,07; 2,78)	(1,35; 5,76)	p<0,001
Невербальная коммуникация (n=102)	2,53 (2,05; 2,82)	(1,35; 5,76)	p<0,001
Уровень активности (n=152)	2,78 (2,04; 3,26)	(1,35; 5,65)	p<0,001
Уровень и степень интеллектуального отклика (n=151)	2,77 (2,07; 3,26)	(1,35; 5,76)	p<0,001
Оценка общего впечатления клинициста (n=178)	2,95 (2,15; 3,73)	(1,35; 5,74)	p<0,001

Примечание: p – достоверность различий в сравнении с КГ.

Таким образом, шаперон Hsp70 имел однонаправленные изменения с малым шапероном Hsp27. Снижение содержания Hsp70 может способствовать деструкции нервной клетки из-за снижения агрегации окислительно поврежденных белков в условиях энергетического голодания.

Низкие уровни Hsp-белков способствовали снижению энергопитающих эффектов, напрямую связанных с антиоксидантными процессами. Это инициирует усиление процессов деструкции белков в условиях гипоксии. Также, сниженные значения Hsp70 в условиях стресса ослабляют работу компенсаторных шунтов энергопродукции, поскольку энерготропный эффект Hsp70 в стрессовых ситуациях связан с быстрым переключением энергопродукции на дополнительные шунты.

Полученные данные свидетельствуют о важной роли Hsp27 и Hsp70 в патогенезе РАС, связанного с тяжестью заболевания, и в большей степени способствующих усилению стресс-лимитирующих реакций, участию их в адаптации и компенсации при стресс-реакциях.

4.4 Оценка содержания белка S100B у детей с расстройствами аутистического спектра

Анализируя средние значения нейроспецифического астроцитарного белка S100B у детей с РАС отмечено, что его значения в ОГ были достоверно ($p < 0,05$) выше в сравнении с КГ.

Его уровень был достоверно повышен у мальчиков в сравнении с КГ и с группой девочек ($p < 0,001$), а значения у девочек достоверно не отличались от данных КГ. Показатели белка S100B у детей с РАС представлены в таблице 4.25.

Значения S100B были достоверно выше в группах детей с тяжелой степенью заболевания, выраженной гиперактивностью, сниженным интеллектом и аномалиями развития головного мозга в сравнении с КГ и с соответствующими подгруппами с не выраженными клиническими симптомами заболевания, а показатели у детей со средней степенью тяжести болезни, без выраженной гиперактивности, сохранным интеллектом и без аномалий развития мозга не отличались от данных КГ. Полученные данные указывали на благополучное функционирование астроцитарной глии, сохранение нейропротективных свойств нервной системы, выраженное антиапоптотическое действие у детей с не выраженными симптомами заболевания.

Также, выявленные данные предполагали сохранение в данных группах регуляции процессов, идущих на клеточном уровне и связанных с обеспечением механизмов восприятия и интеграции информации, поступающей в нервную систему.

Обладая нейротрофной активностью по отношению к нейронам при стимуляции роста аксонов и дендритов, морфогенной астроцитарной активностью,

стимулирующей пролиферацию глиальных клеток, белок S100B способствовал поддержанию нейропротективных механизмов у детей с РАС.

Таблица 4.25 - Содержание S100B в сыворотке крови у детей с расстройствами аутистического спектра, Me (Q1; Q3)

Группа/показатель		S100B, пг/мл Me (Q1; Q3)	S100B, пг/мл (Min; Max)	Значимость различий, p
ОГ (n=259)		224,6 (157,12; 267,4)	(69,08; 451,37)	p=0,03
Пол	мальчики (n=202)	254,71 (209,13; 327,74)	(104,42; 451,37)	p=0,001 p ₁ =0,001
	девочки (n=57)	187,71 (135,36; 227,16)	(69,08; 406,23)	p=0,085
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=127)	178,14 (115,77; 206,56)	(69,08; 406,23)	p=0,36 p ₁ =0,001
	тяжелая степень (n=132)	269,29 (209,13; 338,15)	(108,22; 451,37)	p=0,001
Уровень гиперактивн ости	БезГА (n=104)	192,41 (117,61; 213,72)	(104,42; 435,67)	p=0,91 p ₁ =0,001
	ГА (n=155)	246,19 (187,45; 301,24)	(69,08; 451,37)	p=0,0008
Уровень интеллекта	СИ (n=139)	193,17 (121,63; 225,84)	(104,42; 406,23)	p=0,86 p ₁ =0,001
	УО (n=120)	261,0 (206,05; 355,61)	(69,08; 451,37)	p=0,001
ПРГМ	ПРГМ+ (n=52)	360,65 (355,19; 387,65)	(69,08; 451,37)	p=0,001 p ₁ =0,001
	ПРГМ- (n=207)	189,59 (128,36; 225,3)	(104,42; 389,05)	p=0,9
КГ (n=32)		190,84 (167,04; 229,44)	(105,32; 266,36)	
КГ	мальчики (n=22)	192,25 (144,2; 229,44)	(118,47; 266,36)	
	девочки (n=10)	188,3 (137,61; 217,18)	(105,32; 247,5)	

Примечание: p – достоверность различий в сравнении с КГ; p₁ – достоверность различий между соответствующими группами.

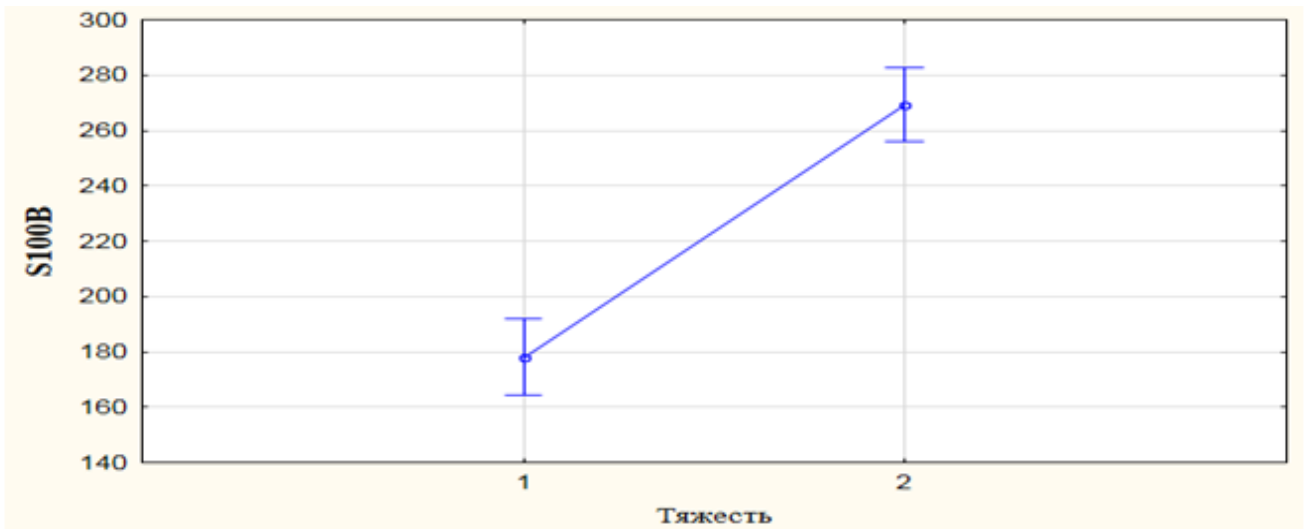


Рисунок 4.33 - График зависимости содержания S100B и степени тяжести заболевания у детей с расстройствами аутистического спектра

Примечание: 1 – средняя степень тяжести, 2 – тяжелая степень.

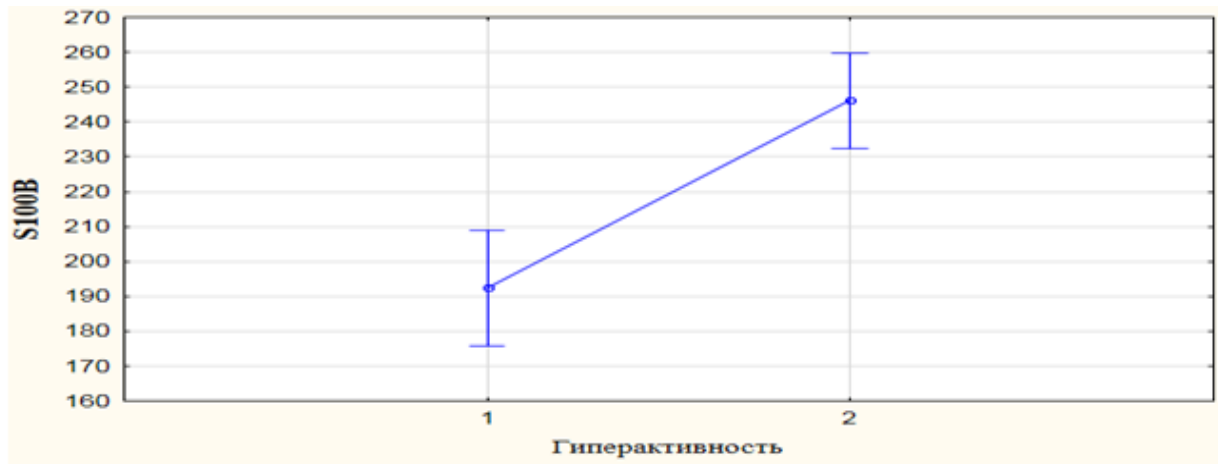


Рисунок 4.34 - График зависимости содержания S100B и уровня гиперактивности, агрессии у детей с расстройствами аутистического спектра

Примечание: 1 – отсутствие выраженных нарушений, 2 – выраженные нарушения.

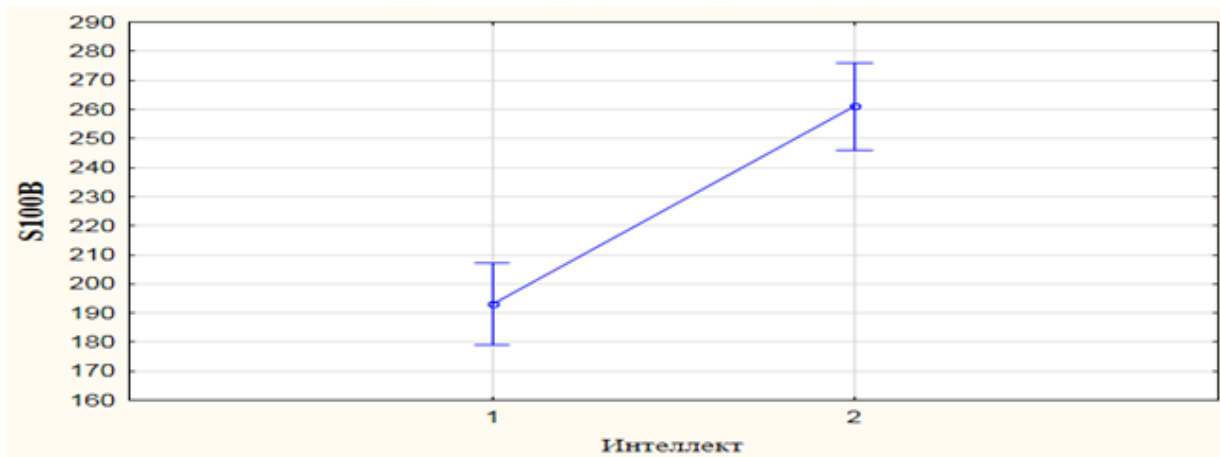


Рисунок 4.35 - График зависимости содержания S100В и уровня интеллекта у детей с расстройствами аутистического спектра

Примечание: 1 – интеллект в пределах нормы, 2 – умственная отсталость.

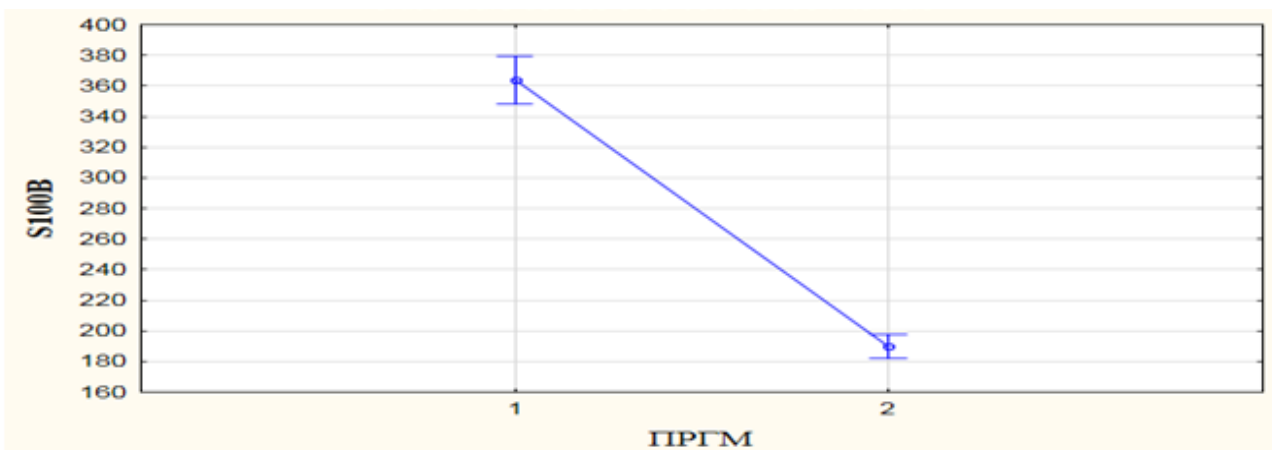


Рисунок 4.36 - График зависимости содержания S100В и пороков развития головного мозга по данным МРТ у детей с расстройствами аутистического спектра

Примечание: 1 – наличие органического поражения головного мозга, 2 – отсутствие органического поражения головного мозга по МРТ.

Проверка значимости различий между средними значениями в разных группах методом дисперсионного анализа показала зависимость между уровнем S100В с тяжестью заболевания – $F_{1/1df} = 88,842$, $p = 0,0001$ (рисунок 4.33), наличием гиперактивности, агрессии – $F_{1/1 df} = 24,174$, $p = 0,0004$ (рисунок 4.34), уровнем

интеллекта – $F_{1/1\text{ df}} = 42,368$, $p = 0,0115$ (рисунок 4.35), аномалиями развития головного мозга – $F_{1/1\text{ df}} = 386,44$, $p = 0,0001$ (рисунок 4.36).

Показатели S100B, учитывая балльную оценку в каждой сфере по шкале CARS у детей с РАС представлены в таблице 4.26 и таблице 4.27.

Так, во всех сферах шкалы CARS значения S100B в подгруппах с более тяжелыми симптомами заболевания были достоверно ($p < 0,001$) выше в сравнении с подгруппами с умеренной клинической симптоматикой, которые, в свою очередь не имели значимых отличий от данных КГ.

Корреляционный анализ значений S100B и балльной оценки сфер по шкале CARS выявил положительные умеренные корреляционные связи с невербальной коммуникацией ($r = 0,428$); взаимоотношением с окружающими людьми ($r = 0,421$); адаптацией к изменениям ($r = 0,416$); общим впечатлением специалиста ($r = 0,415$), выраженностью визуальных реакций ($r = 0,41$); уровнем интеллектуального отклика ($r = 0,399$); уровнем вербальной коммуникации ($r = 0,397$); использовании предметов, объектов, игрушек и слуховой реакции ($r = 0,377$); уровнем двигательной активности ($r = 0,366$); владением телом ($r = 0,362$); реакцией на вкус, запах, прикосновения ($r = 0,352$); эмоциональной реакцией ($r = 0,349$), боязнью и нервозностью ($r = 0,326$).

Таблица 4.26 - Содержание S100B в сыворотке крови у детей с расстройствами аутистического спектра, имеющих балльную оценку сфер по шкале CARS от 1,5 до 2,5; Me (Q1; Q3)

Сфера по шкале CARS/ Показатель	S100B, нг/мл Me (Q1; Q3)	S100B, нг/мл (Min; Max)	Значимость различий, p
Взаимоотношения с людьми (n=124)	183,63 (115,77; 214,05)	(69,08; 421,54)	p=0,61
Имитация (n=114)	186,69 (118,56; 216,76)	(105,64; 406,23)	p=0,43
Эмоциональная реакция (n=126)	195,38 (118,56; 225,3)	(69,08; 406,45)	p=0,76
Владение телом (n=108)	191,64 (115,42; 210,53)	(69,08; 406,45)	p=0,98
Использование объектов (n=131)	196,52 (131,26; 228,51)	(69,08; 406,45)	p=0,69
Адаптация к изменениям (n=119)	185,42 (113,48; 224,73)	(105,64; 406,23)	p=0,38
Визуальная реакция (n=134)	194,35 (127,64; 233,58)	(69,08; 406,45)	p=0,75
Слуховая реакция (n=135)	195,43 (127,43; 229,75)	(69,08; 421,72)	p=0,73
Вкус, запах и реакция на прикосновение и осязания, их использование (n=146)	196,01 (118,56; 232,76)	(69,08; 435,67)	p=0,69
Боязнь или нервозность (n=145)	196,38 (122,54; 237,25)	(69,08; 438,72)	p=0,72
Вербальная коммуникация (n=150)	195,17 (113,48; 233,58)	(69,08; 435,67)	p=0,49
Невербальная коммуникация (n=152)	195,68 (110,36; 224,18)	(69,08; 427,63)	p=0,42
Уровень активности (n=106)	191,46 (115,42; 210,53)	(69,08; 406,45)	p=0,81
Уровень и степень интеллектуального отклика (n=108)	190,01 (118,56; 215,65)	(69,08; 406,45)	p=0,95
Оценка общего впечатления клинициста (n=81)	179,18 (115,65; 214,05)	(69,08; 406,23)	p=0,43

Примечание: p – достоверность различий в сравнении с КГ.

Таким образом, уровень белка S100B у детей с РАС был достоверно повышен в сравнении с данными КГ. Выявлено, что у детей с тяжелой степенью заболевания, имеющих симптомы гиперактивности, агрессии, аутоагрессии, сниженный интеллект и пороки развития головного мозга показатели были достоверно выше в сравнении с КГ. Также, избыточность белка S100B у детей с РАС, имеющих более выраженные клинические проявления могут изменять модулирующую связывающую активность рецепторов ацетилхолина, гамма-аминомасляной кислоты, норадреналина, дофамина и серотонина, которые в дальнейшем могут приводить к дисфункциям нейротрансмиттеров.

Таблица 4.27 - Содержание S100B в сыворотке крови у детей с расстройствами аутистического спектра, имеющих балльную оценку сфер по шкале CARS от 3,0 до 4,0; Me (Q1; Q3)

Сфера по шкале CARS/ Показатель	S100B, нг/мл Me (Q1; Q3)	S100B, нг/мл (Min; Max)	Значимость различий, p
Взаимоотношения с людьми (n=135)	264,01 (206,05; 355,26)	(108,22; 451,37)	p<0,001
Имитация (n=145)	258,87 (206,05; 338,15)	(69,08; 451,37)	p<0,001
Эмоциональная реакция (n=133)	252,7 (204,78; 303,95)	(106,35; 451,37)	p<0,001
Владение телом (n=151)	251,47 (203,62; 303,95)	(107,63; 451,37)	p<0,001
Использование объектов (n=128)	253,85 (206,88; 305,37)	(106,35; 451,37)	p<0,001
Адаптация к изменениям (n=140)	257,73 (206,05; 330,57)	(69,08; 451,37)	p<0,001
Визуальная реакция (n=125)	251,57 (208,39; 308,51)	(106,35; 451,37)	p<0,001
Слуховая реакция (n=122)	252,48 (208,39; 305,37)	(108,22; 451,37)	p<0,001
Вкус, запах и реакция на прикосновение и осязания, их использование (n=113)	262,09 (206,89; 328,43)	(108,22; 451,37)	p<0,001
Боязнь или нервозность (n=114)	260,84 (208,37; 328,43)	(106,45; 451,37)	p<0,001
Вербальная коммуникация (n=109)	261,36 (206,89; 331,52)	(108,22; 451,37)	p<0,001
Невербальная коммуникация (n=102)	257,65 (206,89; 321,47)	(108,22; 451,37)	p<0,001
Уровень активности (n=152)	251,52 (203,62; 303,95)	(107,63; 451,37)	p<0,001
Уровень и степень интеллектуального отклика (n=151)	250,53 (202,43; 303,95)	(107,63; 451,37)	p<0,001
Оценка общего впечатления клинициста (n=178)	249,01 (187,56; 300,64)	(108,22; 451,37)	p<0,001

Примечание: p – достоверность различий в сравнении с КГ.

Учитывая, что белок S100B, обнаруженный в нормальной концентрации, оказывает нейропротективное действие, то при изменении его уровня могут реализоваться нейродегенеративное или проапоптотическое действия, можно предположить, что в некоторых случаях данный протеин может участвовать в повреждении нервных клеток у детей с РАС. Реализация генетических программ антиапоптотической защиты при участии белка S100B может свидетельствовать, что данный протеин является основным компонентом процессов восстановления, протекающих в ЦНС.

4.5. Состояние клинико-лабораторных особенностей у детей с расстройствами аутистического спектра, находившихся на санаторно-курортном лечении.

С целью выявления скрытых факторов, объясняющих взаимосвязь изучаемых групп и биохимических показателей, проведен факторный анализ. Ранее для выбора переменных для факторного анализа проводился корреляционный анализ, который позволил выделить полный набор признаков путем объединения сильно коррелирующих признаков. Факторные нагрузки выделенных и отобранных корреляционным анализом факторов представлены в таблице 4.28.

Общая дисперсия составила 65,8%, а организованная дисперсия показала высокий процент, приходящийся на фактор 1 (F1) – 41,3% (expl. Var. = 5,7832 (дисперсия), Prp. Totl = 0,4130 (доля дисперсии)), значимость второго фактора (F2) составила 14,04% (expl. Var. = 1,9667 (дисперсия), Prp. Totl = 0,1404 (доля дисперсии)) и значимость третьего фактора (F3) составила 10,5% (expl. Var. = 1,4789 (дисперсия), Prp. Totl = 0,1056 (доля дисперсии)).

Таким образом, F1 является совокупным биохимическим признаком, характеризующим тяжесть заболевания и интеллектуальное развитие, так как увеличение значения латентного фактора F1 приводит к снижению адаптивных, нейропротективных, нейротрофических показателей. Данные параметры не делимы, что представляется достаточно содержательным с патогенетической точки зрения. Первый фактор можно назвать «фактор нейропротекции», который включает следующие составляющие показатели – нейротрофины, нейротрансмиттеры, шапероны, участвующие в адаптации и защите ЦНС от повреждений (серотонин, GABA, NGF, BDNF, Hsp27, Hsp70, окситоцин).

Таблица 4.28 - Факторные нагрузки исследуемых групп детей с расстройствами аутистического спектра и биохимическими показателями в изученной модели

Изученные признаки	Факторные нагрузки		
	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
Тяжесть	-0,805302*	0,189133	-0,262324
Гиперактивность	-0,306053	-0,124325	-0,763046*
Интеллект	-0,688202	-0,294777	0,080842
Органическое поражение головного мозга	-0,111038	0,916185*	-0,054068
Серотонин	0,672340	0,218590	0,039746
GABA	0,742081*	0,089761	0,247477
β-эндорфин	0,316050	0,067503	-0,755573*
Окситоцин	0,788534*	0,082407	0,036621
NGF	0,816875*	0,038986	0,113054
BDNF	0,775224*	0,115433	0,108566
Hsp27	0,844424*	0,098998	0,149582
Hsp70	0,843757*	0,001644	0,012125
S100B	-0,347102	0,838091*	-0,113516
Expl. Var.	5,783229	1,966780	1,478961
Prp. Totl.	0,413088	0,140484	0,105640

Примечание: * - значимые факторные нагрузки (более 0,7).

Второй фактор F2 наиболее сильно нагружает признаки, связанные с гипоксическим и ишемическим повреждением головного мозга. Его называют «фактором гипоксии», поскольку четко выделяются его составляющие показатели – органическое поражение головного мозга и уровень белка S100B, который считается одним из маркеров гипоксически-ишемического поражения головного мозга, указывающим на повреждение астроглии, сопровождая нарушение гематоэнцефалического барьера.

Третий фактор (F3) наиболее сильно нагружает признаки, связанные с уровнем гиперактивности и адаптации, который можно назвать «фактором гиперактивности», главные его составляющие показатели – это β-эндорфин, гиперактивность и несколько меньше – GABA, способствуя дисфункции стресс-реализующих и стресс-лимитирующих реакций.

Таким образом, скрытые внутренние признаки (факторы), которые определяют значения наблюдаемых параметров дают возможность обнаруживать состояние пациентов на очень ранних стадиях отклонений.

Так, первый фактор максимально интегрирует многие биохимические показатели с тяжестью заболевания и уровнем интеллектуального развития. Второй фактор более узко сконцентрирован на органическом поражении головного мозга и третий – на гиперактивности и снижении адаптационных механизмов. Таким образом, определив ведущие клинические нарушения, можно предположить патогенетические изменения и соответственно, направление лечебных и реабилитационных мероприятий у детей с РАС.

Анализ биохимических показателей у детей с РАС, которые по данным научных исследований могут участвовать в патогенетических механизмах заболевания, выявил следующие их особенности.

Схема выявленных отклонений биохимических значений у детей с РАС от показателей детей КГ, учитывая тяжесть заболевания, уровень активности, сохранности интеллекта, наличия пороков развития головного мозга представлена на рисунке 4.37 и рисунке 4.38.

Таким образом, установлено, что серотонин значительно снижен у всех детей с аутизмом, имея менее выраженное отличие у детей без гиперактивности и без аномалий развития головного мозга. Сниженный уровень серотонина способствует развитию и поддержанию клинических симптомов РАС, регулируя рост клеточных отростков, участвуя в синаптогенезе и выживании нейронов ребенка в период созревания мозга. Серотонин осуществляет развитие и динамику высших корковых функций и эмоциональных процессов, регулирует функции большинства нейротрансмиттеров, биоритмов сна и бодрствования, способствует сохранению аппетита, поддерживает сенсорную и двигательную активность, тем самым контролируя агрессивное, тревожное, депрессивное состояния в более взрослом возрасте,

Показатели GABA имели более выраженную зависимость от тяжести клинической симптоматики, имея низкие значения при тяжелой степени заболевания, при выраженной гиперактивности, аффектах, сниженном интеллекте, при наличии аномалий развития ЦНС, а в противоположных группах уровень нейромедиатора находился либо в пределах возрастной нормы, либо был незначительно отклонен от нормы. Снижение метаболизма GABA у детей с выраженной клинической картиной РАС способствовало повышению процессов возбуждения головного мозга, когнитивной дисфункции.

Значения β -эндорфина также имели зависимость от тяжести заболевания и выраженности клинической симптоматики, имея более высокие показатели при тяжелой степени РАС, у детей с агрессией, гиперактивностью, со сниженным интеллектом. Уровень β -эндорфина у детей в противоположных подгруппах был либо в пределах нормы, либо повышен незначительно, а его показатели при наличии или отсутствии поражений головного мозга были незначительно выше возрастной нормы в обеих подгруппах, демонстрируя компенсированное состояние стресс-систем. Усиление продукции β -эндорфина у детей с тяжелыми проявлениями аутизма указывало на дисфункцию и напряжение стресс-реакций, что могло оказывать значительное влияние на многие поведенческие, эмоциональные, сенсорные реакции.

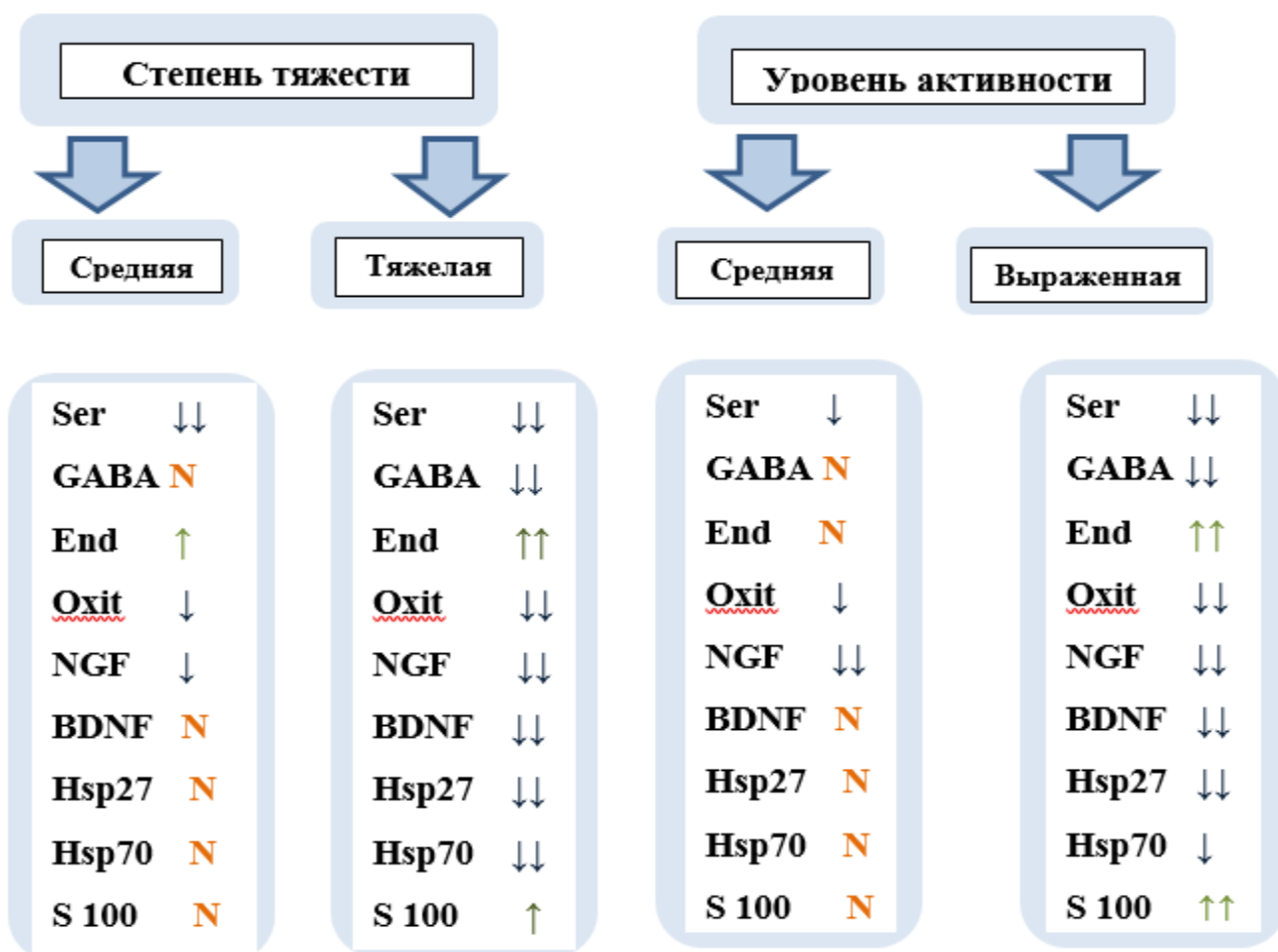


Рисунок 4.37 – Схематическое изображение биохимических показателей у детей с расстройствами аутистического спектра в зависимости от степени тяжести и уровня гиперактивности

Примечание: ↓↓ - показатели значительно снижены в сравнении с КГ; ↓ - показатели незначительно снижены в сравнении с КГ; N – показатели в пределах возрастной нормы; ↑ - показатели незначительно повышены в сравнении с КГ; ↑↑ - показатели значительно повышены в сравнении с КГ.

Ser – серотонин; GABA – гамма-аминомасляная кислота; End – β-эндорфин; Oxit – окситоцин; NGF – фактор роста нервов; BDNF – фактор роста головного мозга; Hsp27 – шаперон27; Hsp70 – шаперон70; S100 - глиальный белок S100B

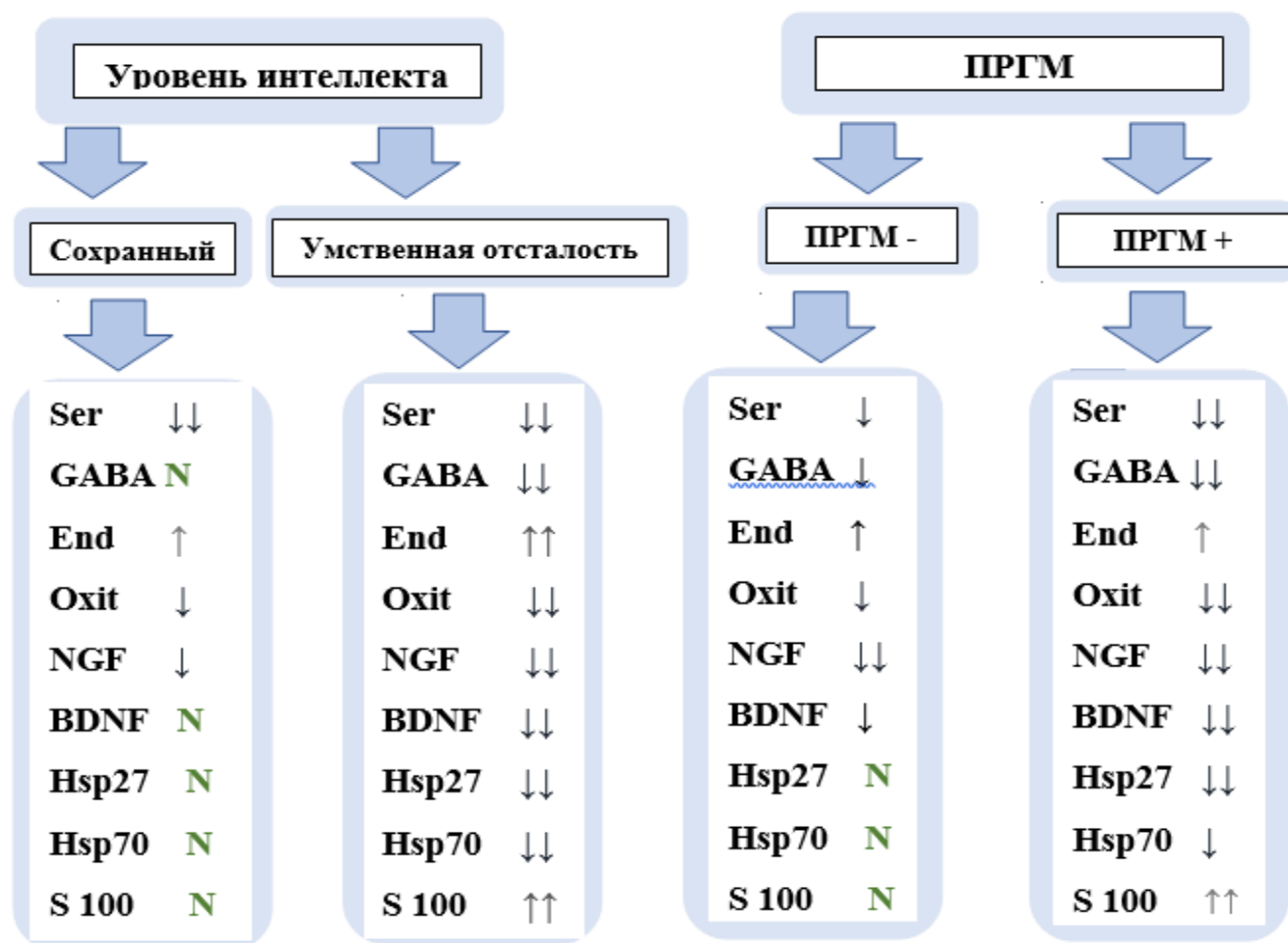


Рисунок 4.38 – Схематическое изображение биохимических показателей у детей с расстройствами аутистического спектра в зависимости от уровня интеллекта и наличия либо отсутствия пороков развития головного мозга по данным МРТ

Примечание: ↓↓ - показатели значительно снижены в сравнении с КГ; ↓ - показатели незначительно снижены в сравнении с КГ; N – показатели в пределах возрастной нормы; ↑ - показатели незначительно повышены в сравнении с КГ; ↑↑ - показатели значительно повышены в сравнении с КГ.

Ser – серотонин; GABA – гамма-аминомасляная кислота; End – β-эндорфин; Oxit – окситоцин; NFG – фактор роста нервов; BDNF – фактор роста головного мозга; Hsp27 – шаперон27; Hsp70 – шаперон70; S100 - глиальный белок S100B

Показатели окситоцина были снижены во всех изучаемых группах, имея более выраженные отличия в подгруппах с более тяжелой клинической симптоматикой, что значительно усугубляло социализацию детей, снижало привязанность к близким, усиливало безразличие, отрешенность, полевое бесцельное поведение, раздражение, нервозность.

Уровень NGF был равномерно ниже возрастной нормы практически во всех изучаемых группах, тем самым снижая нейропротективные, антиапоптотические, нейротрофические свойства нервной системы у детей с РАС. Значения BDNF имели большую зависимость снижения показателей от тяжести заболевания. В подгруппах с гиперактивностью, сниженным интеллектом, тяжелой степенью его уровень значительно снижен в сравнении с нормой, а показатели в противоположных подгруппах не отличались от значений в КГ, указывая на сохранение нейропротективных свойств нервной системы у данного контингента детей, возможность компенсации у них нарушенных функций, способности к обучению и социализации.

Уровни шаперонов Hsp27, Hsp70 и белка S100B имели выраженную зависимость от тяжести заболевания и выраженности клинической симптоматики. Значения Hsp27, Hsp70 были значительно снижены, а S100B повышены в подгруппах с тяжелой степенью тяжести, гиперактивностью, сниженным интеллектом, наличием пороков развития головного мозга, имея значения в противоположных подгруппах, не отличающиеся от возрастных показателей здоровых детей.

Корреляционный анализ между изучаемыми биохимическими показателями показал, что максимально возможное количество взаимосвязей (восемь) было только у серотонина, GABA, NGF и Hsp27, семь – у окситоцина, BDNF и Hsp70, шесть – у белка S100B и наименьшее, пять – у β -эндорфина (рисунок 4.39).

Анализируя тесноту корреляционных связей между изучаемыми показателями, отмечено, что серотонин имел достоверные ($p < 0,01$) прямые средние корреляционные связи с белками Hsp70 и Hsp27 ($r = 0,52$ и $r = 0,58$, соответственно), свидетельствуя о его влиянии на экспрессию шаперонов, тем самым повышая нейропротективные и антиапоптотические свойства нервной системы, регулируя стресс-реакции. Умеренная прямая взаимозависимость с окситоцином и GABA указывали ($r = 0,46$, $r = 0,47$, соответственно) на модулирующую функцию серотонина в отношении других нейротрансмиттеров, умеренная прямая зависимость с NGF и

BDNF ($r = 0,46$ и $r = 0,48$, соответственно) подтверждали данные о его влиянии на тирозинкиназную активность и стимуляцию синтеза нейротрофических факторов, оказывая тем самым выраженное нейропротективное действие. Умеренная обратная корреляционная связь с β -эндорфином ($r = - 0,31$) была менее выражена, что ослабляло регулирующее влияние β -эндорфина на нейромодуляторы и реализацию адекватной стресс-реакции. Наличие умеренной обратной взаимосвязи серотонина с белком S100B ($r = - 0,38$) может указывать на ослабление серотонинергической модулирующей системы, оказывающей нейропротективное действие. Полученные данные указывали на одну из ключевых позиций серотонина в патогенезе аутизма.

Один из регулирующих нейротрансмиттеров, участвующий в патогенезе заболевания – GABA, имел прямые средние корреляционные связи с шаперонами Hsp27 и Hsp70 ($r = 0,61$, $r = 0,59$, соответственно), демонстрируя его регулирующее влияние на стресс-лимитирующие реакции. Прямые средние корреляционные связи GABA с нейротрофинами NGF и BDNF ($r = 0,59$ и $r = 0,59$, соответственно) указывали на стимулирующее влияние нейротрофинов в его синтезе, ослабление которого способствовало повышению возбуждения в нервной системе. Прямые средние корреляционные связи GABA с окситоцином ($r = 0,54$) оказывали снижение метаболической нейротрансмиттерной дисфункции у детей с РАС, способствуя умеренной компенсации измененных эмоциональных и сенсорных реакций. Отрицательная умеренная связь с β -эндорфином ($r = - 0,39$) могла ослаблять ингибирующее влияние GABA на нервную систему и повышать проявление дисфункции стресс-реакций. Наличие отрицательной умеренной связи с белком S100B ($r = - 0,41$) указывало на возможность нарушений в астроглии и появлению изменений в проницаемости гематоэнцефалического барьера.

Не менее важным в патогенезе заболевания являлся окситоцин, который имел достоверные ($p < 0,05$) средние прямые связи с нейротрофинами NGF и BDNF, шаперонами Hsp27 и Hsp70 ($r = 0,62$, $r = 0,68$, $r = 0,62$ и $r = 0,61$, соответственно), указывая на высокое значение нейротрофинов и шаперонов в нейропротективных

процессах, защищая клетки мозга от эксайтотоксических процессов и апоптоза. Умеренная обратная связь с белком S100B ($r = -0,34$) свидетельствовала о влиянии этого показателя на метаболические процессы в нейроглии и поддерживала протекцию нервных клеток от действия вредных факторов.

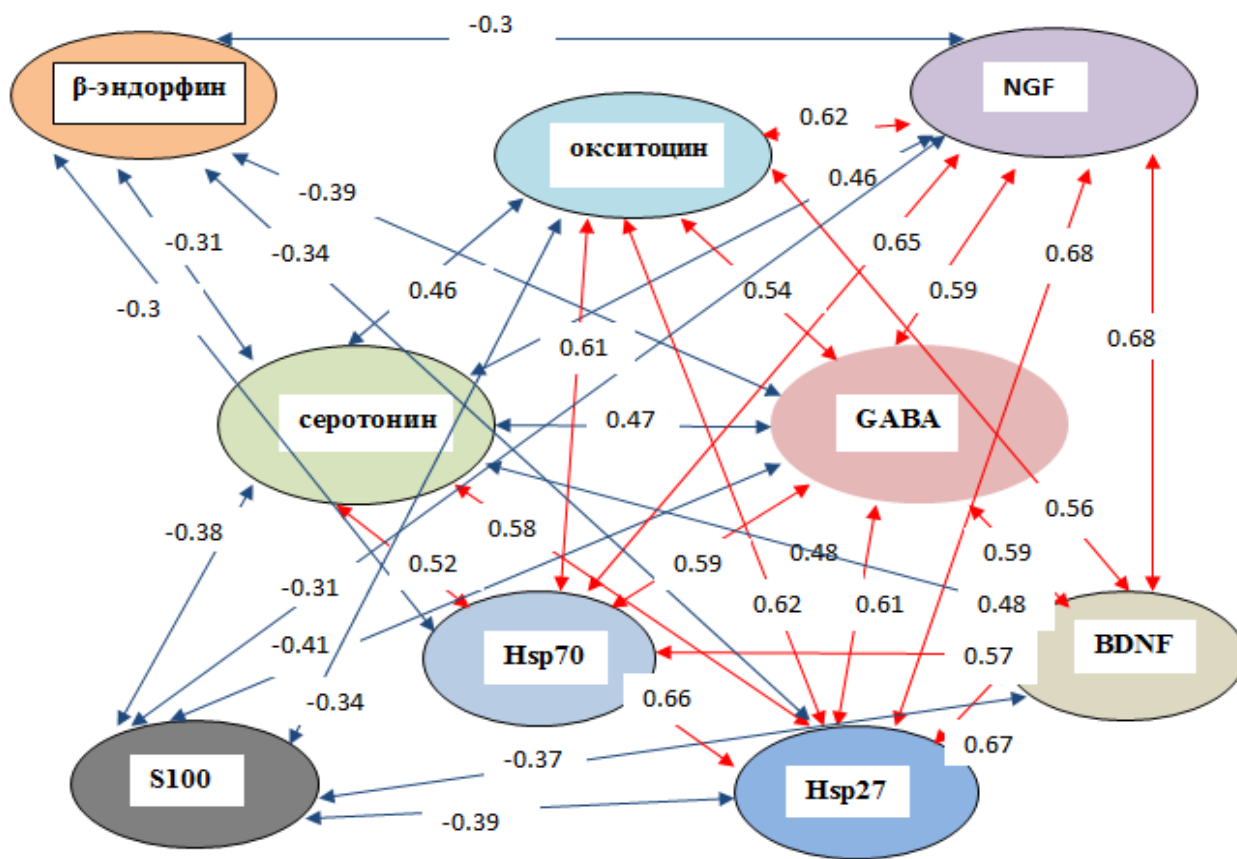


Рисунок 4.39 - Корреляционные связи между биохимическими показателями у детей с расстройствами аутистического спектра

Примечание: ↔ – средние связи между показателями ($0,5 < r < 0,69$);
↔ - умеренные связи между показателями ($0,3 < r < 0,49$).

Шаперон Hsp27 имел наибольшее число достоверных ($p < 0,01$) средних прямых связей с нейротрансмиттерами, нейротрофинами и белком Hsp70. Его взаимосвязь с ростовыми факторами NGF и BDNF ($r = 0,68$, $r = 0,68$, соответственно) и шапероном Hsp70 ($r = 0,66$, соответственно) указывали на взаимное влияние нейротрофинов и

белков теплового шока на регуляцию защитных приспособительных механизмов в нервной системе. Умеренные обратные связи с белком S100B и β -эндорфином способствовали ($r = - 0,39$, $r = - 0,34$, соответственно) несколько снижению его влиянию на нейропротекцию и регуляцию стресс-реакций.

Шаперон Hsp70 также, как и шаперон Hsp27 имел большое число достоверных ($p < 0,01$) средних прямых связей не только с нейротрансмиттерами, но и с ростовыми факторами NGF и BDNF ($r = 0,65$, $r = 0,57$, соответственно), что указывает на его значение в репаративных и нейропротективных процессах. Его связь с шапероном Hsp27 указывала на тесные компенсаторные механизмы между шаперонами и возможность взаимно дополнять и заменять нарушенные функции друг друга, переводя метаболические процессы на дополнительные шунты. Умеренная обратная связь Hsp27 с β -эндорфином ($r = - 0,3$) была не выражена и указывала на ослабление его влияния на адаптационные реакции и возможную десинхронизацию основных физиологических процессов, связанных со стресс-лимитирующими и стресс-реализующими реакциями. Нежелательным признаком было отсутствие корреляции с белком S100B, что свидетельствовало об отсутствии нейропротективного влияния данного шаперона при гипоксически-ишемических состояниях.

Выявленная достоверная ($p < 0,05$) средняя прямая корреляционная связь ростового фактора NGF с нейротрофином BDNF ($r = 0,68$) указывала на интегрирующую роль нейротрофинов, их совместное нейропротективное действие, способность ослаблять и компенсировать основные десинхронизирующие процессы в нервной системе. Наличие умеренных обратных связей нейротрофинов NGF и BDNF с белком S100B ($r = - 0,31$, $r = - 0,37$, соответственно) указывали на ослабление нейропротективных свойств нервной системы при гипоксически-ишемических повреждениях нервной системы. Сохранение достоверной ($p < 0,01$) умеренной обратной корреляционной связи NGF с β -эндорфином ($r = 0,31$) и отсутствие взаимозависимости BDNF с β -эндорфином способствовали ослабленному влиянию

данных нейротрофинов на дисфункциональные нарушения и дисбалансу функциональной активности стресс-реакций.

Проведенный корреляционный анализ позволил предположить, что серотонин, ГАВА, окситоцин, факторы роста NGF и BDNF, шапероны Hsp27 и Hsp70 занимают ведущее место в патогенезе аутизма, а белок S100B и β -эндорфин оказывают более симптоматическое влияние на патогенетические механизмы и включаются при определенных условиях (наличие аномалий развития головного мозга, эпилептиформной активности).

Таким образом, анализ полученных данных позволил установить значительное снижение серотонина, окситоцина и нейротрофина NGF практически во всех рассматриваемых группах детей с РАС, что указывало на лидирующую их роль в развитии аутизма с ранних сроков развития организма. Их дисбаланс значительно нарушал нейропротективные свойства, ослаблял трофическое влияние ростового фактора, что способствовало не только снижению противоапоптотических, эксайтотоксических функций, но и поддерживало дисбаланс нейромодуляторов и нейромедиаторов.

Уровень ГАВА, β -эндорфина, BDNF, Hsp27, Hsp70 и S100B имели выраженную зависимость в отклонении показателей от нормы с тяжестью заболевания и выраженностью клинических проявлений, что указывало на включение данных нейротрансмиттеров, нейротрофинов, шаперонов в патогенез заболевания при развитии тяжелых форм заболевания у детей с РАС. Развитие у детей выраженной метаболической дисфункцией оказывало усугубляющее влияние на клинические проявления, утяжеляло симптоматику аутизма, снижало функции адаптационных механизмов, изменяло баланс между стресс-реализующими и стресс-лимитирующими реакциями. У детей с менее выраженными клиническими проявлениями аутизма отмечены хорошие компенсаторные возможности, сохранность многих адаптационных, нейротрофических, нейропротективных механизмов, что являлось положительным прогностическим признаком у данного

контингента пациентов, возможность их социализации и инклюзии в общественную жизнь, получение образования и профессиональных навыков, улучшение и повышение качества их жизни.

Выявленные особенности клинического, нейротрансмиттерного, нейротрофического, нейропротективного, стресс-лимитирующего и стресс-реализующего функционального статуса пациентов с РАС диктуют необходимость обоснования дифференцированных подходов к СКЛ, учитывая данные клинико-лабораторных исследований.

ГЛАВА 5

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕБНЫХ КОМПЛЕКСОВ И ОБОСНОВАНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К САНАТОРНО-КУРОРТНОМУ ЛЕЧЕНИЮ ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Санаторно-курортное лечение должно являться неотъемлемой частью непрерывной медицинской реабилитации детей с расстройствами аутистического спектра. Для назначения дифференцированных комплексов лечения на данном этапе специалисту необходимо учитывать разнообразие и преобладание клинической симптоматики у пациентов с данной патологией, а также, направленность лечебных эффектов применяемых методов лечения. Назначение патогенетически и клинически обоснованных методов санаторного лечения детям с РАС позволит эффективно использовать санаторно-курортный этап в их лечении.

5.1. Оценка эффективности базисного санаторно-курортного лечения у детей с расстройствами аутистического спектра

Учитывая задачи исследования, нами оценена клинико-лабораторная эффективность базисного СКЛ у детей с РАС.

В данную группу (I группа) включено 30 детей с РАС от 6 до 12 лет (средний возраст $8,25 \pm 1,56$ года). Средняя степень тяжести заболевания была у 14 (46,6%) детей и тяжелая - у 16 (53,3%) пациентов. Без выраженных симптомов гиперактивности, агрессии было 9 (30%) детей, аффективные состояния, чрезмерная двигательная активность у 21 (70%) ребенка, сохраненный интеллект отмечался у 14 (46,6%) детей и умственная отсталость у 16 (53,3%) пациентов, отсутствие аномалий развития головного мозга, выявлено у 21 (70%) ребенка и наличие пороков развития головного мозга у 9 (30%) детей.

Динамика балльной оценки основных клинических показателей по шкале CARS у детей с РАС I группы лечения представлена в таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Динамика балльной оценки сфер по шкале CARS у детей с расстройствами аутистического спектра I группы лечения, ($M \pm \sigma$)

Сфера по шкале CARS/ Показатель	Баллы по шкале CARS, n=30		Значимость различий, p
	До лечения	После лечения	
Взаимоотношения с людьми	2,68±0,83	2,56±0,78	p=0,005
Имитация	2,85±0,81	2,75±0,79	p=0,011
Эмоциональная реакция	2,71±0,73	2,65±0,7	p=0,0043
Владение телом	2,83±0,6	2,71±0,62	p=0,005
Использование объектов	2,78±0,75	2,68±0,7	p=0,011
Адаптация к изменениям	2,91±0,7	2,81±0,7	p=0,052
Визуальная реакция	2,9±0,73	2,81±0,73	p=0,022
Слуховая реакция	2,76±0,63	2,7±0,63	p=0,043
Вкус, запах и реакция на прикосновение и осязания, их использование	2,46±0,62	2,41±0,63	p=0,184
Боязнь или нервозность	2,88±0,67	2,8±0,72	p=0,021
Вербальная коммуникация	2,83±0,75	2,75±0,76	p=0,063
Невербальная коммуникация	2,7±0,72	2,65±0,69	p=0,083
Уровень активности	2,8±0,77	2,75±0,77	p=0,054
Уровень и степень интеллектуального отклика	2,8±0,77	2,95±0,82	p=0,043
Оценка общего впечатления клинициста	3,16±0,87	2,03±0,88	p=0,04
Общий балл	2,82±0,65	2,48±0,58	p=0,019

Примечание: p – достоверность значений до и после лечения.

У детей с РАС I группы лечения достоверная положительная динамика была в сферах взаимоотношениях с людьми ($p = 0,005$), имитации ($p = 0,011$), эмоциональной реакции ($p = 0,0043$), владении телом ($p = 0,005$), использовании объектов ($p = 0,011$), визуальной и слуховой реакций ($p = 0,025$; $p = 0,043$, соответственно), боязни или нервозности ($p = 0,021$), уровне и степени интеллектуального отклика ($p = 0,043$), оценки общего впечатления клинициста и общего балла ($p = 0,04$; $p = 0,019$, соответственно), однако, в таких важных сферах как уровень активности, адаптации к изменяющимся условиям, достоверно значимой динамики не наблюдалось.

В большинстве сфер положительная динамика была у детей с тяжелой степенью тяжести, а при средней степени выраженности клинических симптомов, достоверная динамика проявлялась в сфере боязнь или нервозность ($p = 0,04$, дети стали меньше, либо перестали бояться обычных предметов или действий) и улучшении визуальной реакции ($p = 0,0043$, дети стали лучше осматривать предлагаемые объекты, меньше использовать боковое зрение и акцентировать взгляд на своем изображении в зеркале), таблица 5.2.

Таблица 5.2 – Динамика балльной оценки сфер по шкале CARS средней и тяжелой степени у детей I группы лечения, ($M \pm \sigma$)

Сфера по шкале CARS/ Показатель	Баллы по шкале CARS ($M \pm \sigma$)			
	Средняя степень (n=14)		Тяжелая степень (n=16)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Взаимоотношения с людьми	1,96±0,3	1,94±0,47	3,31±0,6**	3,09±0,68
Имитация	2,17±0,46	2,1±0,44	3,43±0,54*	3,31±0,57
Эмоциональная реакция	2,03±0,23	2,02±0,35	3,31±0,44*	3,18±0,51
Владение телом	2,32±0,31	2,21±0,32	3,28±0,4**	3,15±0,47
Использование объектов	2,07±0,33	2,03±0,3	3,4±0,32*	3,25±0,36
Адаптация к изменениям	2,57±0,67	2,46±0,66	3,21±0,6	3,12±0,59
Визуальная реакция	2,21±0,32**	2,14±0,3	3,5±0,36	3,4±0,41
Слуховая реакция	2,22±0,41	2,17±0,31	3,25±0,4	3,15±0,47
Вкус, запах и реакция на прикосновение и осязания, их использование	1,96±0,41	1,92±0,38	2,9±0,41	3,15±0,47
Боязнь или нервозность	2,28±0,37*	2,14±0,36	3,4±0,37	3,37±0,38
Вербальная коммуникация	2,21±0,32	2,14±0,3	3,37±0,59	3,28±0,63
Невербальная коммуникация	2,0±0,47	2,15±0,31	3,31±0,4	3,21±0,44
Уровень активности	2,07±0,26	2,0±0,19	3,43±0,4	3,37±0,42
Уровень и степень интеллектуального отклика	2,25±0,37	2,22±0,58	3,68±0,44*	3,56±0,6
Оценка общего впечатления клинициста	2,35±0,49	2,28±0,46	3,87±0,34	3,68±0,6
Общий балл	2,02±0,51	2,13±0,39	3,37±0,46*	3,26±0,22

Примечание: Уровень значимости между группами до и после лечения, * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

В процессе СКЛ у детей с РАС I группы уровень серотонина и ГАВА существенно не изменился. Исходно сниженные во всех группах показатели серотонина достоверно ($p = 0,043$) повысились только в группе с тяжелой степенью

тяжести, а уровень ГАВА имел только незначительное повышение во всех группах без достоверной разницы в показателях в сравнении со значениями до лечения (таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Динамика уровня серотонина и ГАВА у детей с расстройствами аутистического спектра I группы лечения, Ме (Q1; Q3)

Группа/Показатель		Серотонин, нг/мл Ме (Q1; Q3)		ГАВА, ммоль/л Ме (Q1; Q3)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОГ (n=30)		269,2 (188,4; 327,5) p=0,1	270,38 (197,64; 27,57)	0,062 (0,018; 0,087) p=0,386	0,081 (0,017; 0,088)
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=14)	320,74 (236,4; 408,4) p=0,91	320,65 (238,34; 409,16)	0,1 (0,06; 0,15) p=0,422	0,14 (0,06; 0,16)
	тяжелая степень (n=16)	224,1 (176,95; 252,62) p=0,043	226,39 (176,71; 260,42)	0,02 (0,01; 0,2) p=0,061	0,03 (0,01; 0,03)
Уровень гиперактив ности	БезГА (n=9)	234,83 (179,2; 260,8) p=0,136	237,37 (178,15; 266,24)	0,05 (0,01; 0,7) p=0,093	0,05 (0,02; 0,07)
	ГА (n=21)	283,92 (210,2; 327,5) p=0,425	284,52 (214,32; 327,57)	0,07 (0,02; 0,8) p=0,410	0,09 (0,017; 0,08)
Уровень интеллекта	СИ (n=14)	323,6 (246,4; 408,4) p=0,729	323,9 (248,45; 409,16)	0,09 (0,04; 0,15) p=0,419	0,13 (0,04; 0,16)
	УО (n=16)	223,6 (179,55; 232,05) p=0,137	225,27 (178,23; 240,49)	0,033 (0,01; 0,04) p=0,059	0,035 (0,01; 0,04)
ПРГМ	ПРГМ+ (n=9)	234,83 (179,2; 260,8) p=0,136	237,37 (178,15; 266,24)	0,05 (0,01; 0,07) p=0,093	0,053 (0,02; 0,07)
	ПРГМ- (n=21)	283,92 (210,2; 327,5) p=0,425	284,52 (214,32; 327,57)	0,06 (0,01; 0,08) p=0,41	0,09 (0,01; 0,08)

Примечание: p – достоверность различий показателей в сравнении со значениями до лечения соответствующих групп

Полученные данные указывают на слабое воздействие базисного СКЛ в отношении серотонина и ГАВА, что не способствует снижению дисфункции данных нейротрансмиттеров и позитивному изменению клинических нарушений.

Динамика показателей β -эндорфина и окситоцина в I группе лечения представлена в таблице 5.4.

Таблица 5.4 - Динамика показателей β -эндорфина и окситоцина у детей с расстройствами аутистического спектра I группы лечения, Me (Q1; Q3)

Группа/Показатель		β -эндорфин, нг/мл Me (Q1; Q3)		окситоцин, ммоль/л Me (Q1; Q3)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОГ (n=30)		0,18 (0,08; 0,23) p=0,0001	0,22 (0,09; 0,25)	1,87 (0,54; 2,75) p=0,181	1,96 (0,65; 2,79)
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=14)	0,27 (0,08; 0,43) p=0,002	0,3 (0,1; 0,55)	3,05 (2,02; 3,74) p=0,0001	3,07 (2,6; 3,76)
	тяжелая степень (n=16)	0,12 (0,05; 0,13) p=0,0001	0,15 (0,06; 0,16)	0,85 (0,31; 1,21) p=0,251	0,99 (0,37; 1,42)
Уровень гиперактивности	БезГА (n=9)	0,18 (0,09; 0,15) p=0,012	0,21 (0,1; 0,22)	1,47 (0,47; 1,63) p=0,0033	1,49 (0,49; 1,65)
	ГА (n=21)	0,18 (0,08; 0,23) p=0,0001	0,22 (0,09; 0,25)	2,05 (0,63; 3,27) p=0,216	2,17 (1,06; 3,31)
Уровень интеллекта	СИ (n=14)	0,27 (0,08; 0,43) p=0,0008	0,3 (0,1; 0,55)	2,98 (2,02; 3,29) p=0,0001	3,01 (2,06; 3,32)
	УО (n=16)	0,13 (0,04; 0,15) p=0,0003	0,16 (0,06; 0,19)	0,98 (0,35; 1,39) p=0,255	1,13 (0,43; 1,58)
ПРГМ	ПРГМ+ (n=9)	0,18 (0,09; 0,15) p=0,012	0,21 (0,1; 0,22)	1,47 (0,47; 1,63) p=0,0033	1,49 (0,49; 1,65)
	ПРГМ- (n=21)	0,18 (0,08; 0,23) p=0,0001	0,22 (0,09; 0,25)	2,05 (0,63; 3,27) p=0,216	2,17 (1,06; 3,31)

Примечание: p – достоверность различий показателей в сравнении со значениями до лечения соответствующих групп

Значения β -эндорфина достоверно повысились во всех рассматриваемых группах ($p < 0,05$), подтверждая значение данного нейропептида, как адаптационного и быстро реагирующего на сдвиги окружающей среды. Однако, его значения были исходно повышены у детей с РАС, а после проведенного СКЛ, уровень β -эндорфина еще достоверно повысился, что можно расценить, как стимулирующее воздействие данного комплекса лечения и необходимость пристального контроля аутистической симптоматики у детей с тяжелыми проявлениями заболевания, с ГА и УО, так как

данный комплекс может изменять и усиливать стресс-реализующие процессы, приводить к дисфункции стресс-системы и нарушать адаптационные и компенсаторные механизмы.

Показатели окситоцина достоверно повысились после проведенного СКЛ в I группе у детей с РАС, имеющих среднюю степень тяжести ($p = 0,0001$), без выраженной гиперактивности ($p = 0,0033$), с сохранным интеллектом ($p = 0,0001$) и с аномалиями развития головного мозга ($p = 0,0033$), (таблица 5.4), что отражалось в улучшении социализации детей, общении с родными, повышении у них контактности и возможности хорошей поведенческой компенсации.

Показатели ростовых факторов NGF и BDNF в процессе СКЛ имели однонаправленные изменения. Так, достоверно увеличились оба нейротрофина у детей с РАС, имеющих тяжелую форму заболевания ($p = 0,007$; $p = 0,0026$, соответственно), без гиперактивности ($p = 0,012$; $p = 0,011$, соответственно), с умственной отсталостью ($p = 0,007$; $p = 0,008$, соответственно), имеющих аномалии развития головного мозга ($p = 0,012$; $p = 0,011$, соответственно), (таблица 5.5), что свидетельствует об усилении нейротрофических и нейропротективных свойств нервной системы после проведенного комплекса СКЛ.

На исходно сниженные показатели шаперонов Hsp27 данный комплекс лечения оказывал стимулирующее действие, достоверно повысив значения во всех рассматриваемых группах. Так, достоверно увеличился его уровень у детей с РАС, имеющих среднюю и тяжелую форму заболевания ($p = 0,0007$; $p = 0,0027$, соответственно), без и с гиперактивностью ($p = 0,028$; $p = 0,0001$, соответственно), с СИ и УО ($p = 0,0001$; $p = 0,003$, соответственно), без и имеющих аномалии развития головного мозга ($p = 0,028$; $p = 0,0001$, соответственно), (таблица 5.6), что значительно усиливало стресс-лимитирующие функции организма и нейропротективные свойства нервной системы, способствуя защите нервных клеток от апоптоза, эксайтотоксической гибели, реализации эпигенетических нарушений.

Таблица 5.5 - Динамика показателей NGF и BDNF у детей с расстройствами аутистического спектра I группы лечения, Me (Q1; Q3)

Группа/Показатель		NGF, пг/мл Me (Q1; Q3)		BDNF, пг/мл Me (Q1; Q3)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОГ (n=30)		15,75 (9,5; 21,7) p=0,368	15,84 (9,3; 20,57)	567,97 (407,56; 721,65) p=0,794	567,34 (408,55; 726,43)
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=14)	22,2 (15,3; 27,4) p=0,972	22,2 (15,4; 27,46)	706,27 (547,67; 846,35) p=0,485	702,66 (548,6; 847,59)
	тяжелая степень (n=16)	10,1 (6,35; 13,65) p=0,007	10,27 (6,65; 13,7)	446,96 (353,71; 526,38) p=0,0026	448,95 (356,59; 525,58)
Уровень гиперактивн ости	БезГА (n=9)	13,26 (6,3; 17,4) p=0,012	13,51 (6,5; 17,8)	518,34 (341,65; 690,56) p=0,011	520,79 (344,65; 691,28)
	ГА (n=21)	16,81 (9,5; 22,43) p=0,862	16,83 (9,6; 21,8)	589,24 (426,76; 725,87) p=0,57	587,3 (427,56; 727,48)
Уровень интеллекта	СИ (n=14)	21,53 (15,3; 27,4) p=0,828	21,49 (15,4; 27,46)	686,03 (526,44; 846,35) p=0,5	682,61 (528,79; 847,59)
	УО (n=16)	10,81 (6,9; 13,15) p=0,007	11,03 (7,15; 13,2)	471,79 (372,17; 537,34) p=0,008	473,49 (374,15; 535,97)
ПРГМ	ПРГМ+ (n=9)	13,26 (6,3; 17,4) p=0,012	13,51 (6,5; 17,8)	518,34 (341,65; 690,56) p=0,011	520,79 (344,65; 691,28)
	ПРГМ- (n=21)	16,81 (9,5; 22,43) p=0,862	16,83 (9,6; 21,78)	589,24 (426,76; 725,87) p=0,57	587,3 (427,56; 727,48)

Примечание: p – достоверность различий показателей в сравнении со значениями до лечения соответствующих групп

Показатели Nsp70 не имели достоверно значимых различий в показателях до и после лечения, однако, отмечалась тенденция к повышению исходно сниженных в сравнении с КГ значениях (таблица 5.6), что указывает на позитивное, но не эффективное воздействие базисного СКЛ в отношении данного шаперона, который имеет важное значение в развитии компенсаторных механизмов защиты и повышению нейропротективных функций.

Таблица 5.6 - Динамика показателей Hsp27 и Hsp70 у детей с расстройствами аутистического спектра I группы лечения, Me (Q1; Q3)

Группа/показатель		Hsp27, нг/мл Me (Q1; Q3)		Hsp70, ммоль/л Me (Q1; Q3)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОГ (n=30)		1,73 (1,02; 2,76) p=0,0001	1,76 (1,05; 2,77)	3,55 (2,25; 4,78) p=0,248	3,57 (2,35; 4,78)
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=14)	2,49 (1,76; 2,89) p=0,0007	2,53 (1,78; 2,93)	4,92 (4,37; 5,73) p=0,748	4,93 (4,38; 5,77)
	тяжелая степень (n=16)	1,06 (0,87; 1,19) p=0,0027	1,09 (0,89; 1,25)	2,36 (1,96; 2,77) p=0,275	2,38 (1,96; 2,76)
Уровень гиперактивн ости	БезГА (n=9)	1,46 (0,95; 1,34) p=0,028	1,47 (0,96; 1,35)	3,09 (2,25; 3,06) p=0,8	3,09 (2,27; 3,07)
	ГА (n=21)	1,84 (1,06; 2,76) p=0,0001	1,88 (1,14; 2,77)	3,76 (2,37; 4,87) p=0,229	3,78 (2,43; 4,92)
Уровень интеллекта	СИ (n=14)	2,39 (1,67; 2,89) p=0,0001	2,43 (1,68; 2,93)	4,72 (3,67; 5,73) p=0,93	4,72 (3,68; 5,77)
	УО (n=16)	1,15 (0,87; 1,19) p=0,003	1,18 (0,89; 1,26)	2,54 (1,96; 2,91) p=0,126	2,59 (1,96; 2,92)
ПРГМ	ПРГМ+ (n=52)	1,46 (0,95; 1,34) p=0,028	1,47 (0,96; 0,45)	3,09 (2,25; 3,06) p=0,911	3,09 (2,27; 3,07)
	ПРГМ- (n=207)	1,84 (1,06; 2,76) p=0,0001	1,88 (1,14; 2,77)	3,76 (2,37; 4,87) p=0,229	3,78 (2,43; 4,92)

Примечание: p – достоверность различий показателей в сравнении со значениями до лечения соответствующих групп

Исходно повышенные показатели белка S100B после проведенного комплекса лечения не имели достоверно значимой разницы в значениях до и после лечения (таблица 5.7), указывая на отсутствие выраженного воздействия базисного СКЛ на гипоксически-ишемические механизмы повреждения.

Таблица 5.7 - Динамика показателей S100B у детей с расстройствами аутистического спектра I группы лечения, Me (Q1; Q3)

Группа/показатель		S100B, нг/мл Me (Q1; Q3)	
		До лечения	После лечения
ОГ (n=30)		251,19 (186,47; 315,65) p=0,016	252,23 (188,38; 316,48)
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=14)	195,42 (166,51; 225,3) p=0,063	196,74 (160,22; 228,74)
	тяжелая степень (n=16)	299,99 (212,16; 377,58) p=0,057	300,77 (213,26; 376,31)
Уровень гиперактивности	БезГА (n=9)	366,57 (326,54; 406,75) p=0,13	367,7 (327,38; 407,22)
	ГА (n=21)	201,74 (175,46; 225,3) p=0,07	202,73 (178,31; 228,74)
Уровень интеллекта	СИ (n=14)	204,4 (166,51; 225,3) p=0,052	205,79 (167,38; 228,74)
	УО (n=16)	289,7 (209,87; 377,58) p=0,057	290,45 (211,16; 376,31)
ПРГМ	ПРГМ+ (n=9)	366,57 (326,54; 406,75) p=0,13	367,7 (327,28; 407,22)
	ПРГМ- (n=21)	201,74 (175,46; 225,3) p=0,05	202,73 (178,31; 228,74)

Примечание: p – достоверность различий показателей в сравнении со значениями до лечения соответствующих групп

После проведенного базисного СКЛ отмечалось усиление достоверных положительных корреляционных связей между серотонином и шаперонами Hsp27 и Hsp70 ($r = 0,6332$, $p = 0,003$; $r = 0,6507$, $p = 0,0012$), указывая на влияние данного комплекса на дисфункциональные изменения, способствуя снижению дисбаланса между нейромодуляторами и стресс-лимитирующими факторами. Также, установлено повышение умеренных связей между β -эндорфином и шаперонами Hsp27 и Hsp70 ($r = 0,472$, $p = 0,037$; $r = 0,445$, $p = 0,026$), демонстрируя активацию стресс-систем, которая, возможно, не во всех случаях может приводить к позитивным сдвигам в реализации процессов адаптации.

Таким образом, после проведенного базисного комплекса СКЛ у детей I группы отмечена достоверная положительная динамика уровня окситоцина, нейротрофинов

NGF и BDNF, а также, шаперона Hsp27, оказывая нейротрофический, нейропротективный, стресс-лимитирующий эффекты. Показатели β -эндорфина после лечения достоверно повысились, что необходимо учитывать, назначая комплекс базисного СКЛ у детей с РАС, имеющих повышенную гиперактивность, агрессию, аутоагрессию, аффективные состояния, так как данная симптоматика может усилиться. Такие нейротрансмиттеры как серотонин, ГАБА, шаперон Hsp70 и протеин S100B оставались без достоверно значимой динамики. Однако, данный комплекс СКЛ оказывал общеукрепляющее, стимулирующее, тонизирующее действия, что может быть использовано в реабилитационном комплексе у детей с РАС с умеренными клиническими симптомами, умственной отсталостью, без выраженной гиперактивности, имеющих доминирующие симптомы безразличия к окружающим, ослабленные сенсорные реакции.

5.2. Эффективность комплексного санаторно-курортного лечения с применением бальнеотерапии у детей с расстройствами аутистического спектра

5.2.1 Оценка эффективности применения йодобромных ванн у детей с расстройствами аутистического спектра

В данную группу (II-A группа) включено 44 ребенка с РАС от 6 до 12 лет (средний возраст $7,12 \pm 0,34$ года). Средняя степень тяжести заболевания была у 20 (45,5%) детей и тяжелая - у 24 (54,5%) пациентов. Без выраженных симптомов гиперактивности, агрессии было 18 (40,9%) детей, аффективные состояния, чрезмерная двигательная активность у 26 детей (59,1%), сохранный интеллект отмечался у 19 детей (43,2%) и умственная отсталость у 25 (56,8%) больных, отсутствие аномалий развития мозга отмечалось у 33 (75%) детей и наличие пороков развития мозга – у 11 (25%) пациентов, подтвержденные результатами МРТ.

Динамика балльной оценки основных клинических показателей по шкале CARS у детей с РАС II-A группы лечения представлена в таблице 5.8 и таблице 5.9.

Таблица 5.8 – Динамика балльной оценки сфер по шкале CARS у детей с расстройствами аутистического спектра II-A группы лечения, ($M \pm \sigma$)

Сфера по шкале CARS/ Показатель	Баллы по шкале CARS, n=44		Значимость различий, p
	До лечения	После лечения	
Взаимоотношения с людьми	2,72±0,65	2,67±0,52	p=0,07
Имитация	2,74±0,57	2,7±0,36	p=0,0025
Эмоциональная реакция	2,83±0,61	2,71±0,53	p=0,0027
Владение телом	2,92±0,72	2,77±0,36	p=0,005
Использование объектов	2,76±0,24	2,72±0,58	p=0,074
Адаптация к изменениям	2,95±0,53	2,82±0,7	p=0,009
Визуальная реакция	2,93±0,45	2,87±0,69	p=0,072
Слуховая реакция	2,81±0,37	2,77±0,48	p=0,061
Вкус, запах и реакция на прикосновение и осязания, их использование	2,45±0,48	2,39±0,49	p=0,205
Боязнь или нервозность	2,92±0,36	2,83±0,65	p=0,009
Вербальная коммуникация	2,85±0,62	2,79±0,61	p=0,082
Невербальная коммуникация	2,75±0,37	2,67±0,74	p=0,072
Уровень активности	2,87±0,45	2,74±0,77	p=0,002
Уровень и степень интеллектуального отклика	3,05±0,74	2,98±0,65	p=0,074
Оценка общего впечатления клинициста	3,18±0,68	2,25±0,47	p=0,003
Общий балл	2,84±0,47	2,71±0,47	p=0,046

Примечание: p – достоверность значений показателей в сравнении со значениями до лечения соответствующих групп

У детей с РАС II-A группы лечения динамика клинических изменений была однонаправленная в ОГ, при средней и тяжелой степени тяжести. Так, достоверные позитивные изменения были в сферах эмоциональной реакции ($p = 0,0027$; $p = 0,048$; $p = 0,032$ соответственно), владении телом ($p = 0,005$; $p = 0,002$; $p = 0,0062$ соответственно), адаптации к изменениям ($p = 0,009$; $p = 0,014$; $p = 0,056$ соответственно), боязни или нервозности ($p = 0,009$; $p = 0,047$; $p = 0,027$ соответственно), уровне активности ($p = 0,002$; $p = 0,004$; $p = 0,043$ соответственно), оценки общего впечатления клинициста ($p = 0,003$; $p = 0,048$; $p = 0,047$

соответственно). В сферах имитации и общего балла достоверные положительные изменения были в ОГ ($p = 0,025$; $p = 0,046$ соответственно) и при тяжелой степени тяжести ($p = 0,03$; $p = 0,043$ соответственно).

Таблица 5.9 – Динамика балльной оценки сфер по шкале CARS средней и тяжелой степени у детей II-A группы лечения, ($M \pm \sigma$)

Сфера по шкале CARS/ Показатель	Баллы по шкале CARS ($M \pm \sigma$)			
	Средняя степень (n=20)		Тяжелая степень (n=24)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Взаимоотношения с людьми	1,94±0,29	1,93±0,34	3,33±0,42	3,25±0,06
Имитация	2,11±0,35	2,09±0,42	3,38±0,27 *	3,27±0,54
Эмоциональная реакция	1,93±0,22*	1,84±0,38	3,35±0,46 *	3,22±0,19
Владение телом	2,41±0,53**	2,29±0,28	3,3±0,68 **	3,19±0,35
Использование объектов	2,04±0,53	2,02±0,62	3,39±0,54	3,34±0,28
Адаптация к изменениям	2,59±0,74*	2,44±0,66	3,24±0,45	3,1±0,62
Визуальная реакция	2,26±0,57	2,17±0,42	3,42±0,64	3,38±0,22
Слуховая реакция	2,27±0,58	2,22±0,53	3,31±0,74	3,24±0,63
Вкус, запах и реакция на прикосновение и осязания, их использование	1,94±0,38	1,89±0,86	3,1±0,78	2,95±0,38
Боязнь или нервозность	2,31±0,49*	2,2±0,36	3,56±0,24*	3,37±0,38
Вербальная коммуникация	2,23±0,45	2,17±0,53	3,38±0,62	3,3±0,54
Невербальная коммуникация	2,18±0,63	2,12±0,3	3,29±0,63	3,24±0,19
Уровень активности	2,01±0,37**	1,92±0,26	3,38±0,29*	3,29±0,55
Уровень и степень интеллектуального отклика	2,27±0,42	2,23±0,39	3,71±0,33	3,63±0,6
Оценка общего впечатления клинициста	2,34±0,36*	2,27±0,41	3,89±0,45*	3,71±0,21
Общий балл	2,18±0,39	2,12±0,5	3,4±0,62*	3,29±0,57

Примечание: Уровень значимости между группами до и после лечения, * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

В процессе СКЛ детей с РАС II-A группы уровень серотонина и ГАВА у большего числа исследованных пациентов имел тенденцию к повышению. Показатели серотонина достоверно увеличились только в ОГ, при средней и тяжелой степени тяжести ($p = 0,001$). Исходно сниженные значения ГАВА достоверно повысились ($p = 0,005$) только в группе с тяжелой степенью тяжести (таблица 5.10).

Таблица 5.10 – Динамика показателей серотонина и ГАВА у детей с расстройствами аутистического спектра II-A группы лечения, Me (Q1; Q3)

Группа/показатель		Серотонин, нг/мл Me (Q1; Q3)		ГАВА, ммоль/л Me (Q1; Q3)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОГ (n=44)		249,67 (184,9; 312,7) p=0,001	253,13 (191,1; 315,6)	0,38 (0,02; 0,76) p=0,751	0,39 (0,03; 0,76)
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=20)	303,32 (207,4; 358,5) p=0,001	306,35 (212,45; 362,85)	0,67 (0,52; 0,99) p=0,9	0,67 (0,3; 0,98)
	тяжелая степень (n=24)	204,97 (157,3; 270,1) p=0,001	208,79 (161,7; 274,3)	0,14 (0,01; 0,04) p=0,005	0,16 (0,02; 0,05)
Уровень гиперактив ности	БезГА (n=18)	257,01 (187,6; 326,5) p=0,691	260,53 (189,8; 329,6)	0,52 (0,03; 0,89) p=0,93	0,52 (0,03; 0,91)
	ГА (n=26)	244,59 (184,2; 301,2) p=0,425	248,01 (192,4; 304,8)	0,28 (0,01; 0,67) p=0,410	0,3 (0,02; 0,72)
Уровень интеллекта	СИ (n=19)	300,83 (207,5; 368,4) p=0,729	303,65 (215,6; 374,1)	0,63 (0,05; 1,02) p=0,419	0,62 (0,05; 1,05)
	УО (n=25)	210,79 (168,3; 264,5) p=0,137	214,74 (173,8; 271,3)	0,19 (0,01; 0,05) p=0,059	0,21 (0,02; 0,06)
ПРГМ	ПРГМ+ (n=11)	206,9 (146,3; 275,7) p=0,136	211,14 (149,6; 277,3)	0,33 (0,02; 0,86) p=0,093	0,37 (0,03; 0,9)
	ПРГМ- (n=33)	263,93 (187,6; 325,6) p=0,425	267,13 (192,4; 327,7)	0,4 (0,01; 0,76) p=0,41	0,39 (0,02; 0,75)

Примечание: p – достоверность различий показателей в сравнении со значениями до лечения соответствующих групп

Таким образом, включение в СКЛ курса йодобромных ванн существенно не влияло на патогенетические механизмы у пациентов с исходно сниженными данными нейромедиаторами, тем самым, не способствуя уменьшению дисфункции.

Динамика показателей β -эндорфина и окситоцина у детей с РАС во II-A группе с применением йодобромных ванн представлена в таблице 5.11.

Таблица 5.11 – Динамика показателей β -эндорфина и окситоцина у детей с расстройствами аутистического спектра II-A группы лечения, Me (Q1; Q3)

Группа/показатель		β -эндорфин, нг/мл Me (Q1; Q3)		окситоцин, ммоль/л Me (Q1; Q3)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОГ (n=44)		0,29 (0,15; 0,46) p=0,001	0,27 (0,14; 0,42)	1,92 (1,0; 2,58) p=0,001	2,05 (1,1; 2,8)
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=20)	0,16 (0,07; 0,24) p=0,635	0,15 (0,06; 0,21)	2,91 (2,06; 3,43) p=0,002	3,03 (2,27; 3,57)
	тяжелая степень (n=24)	0,41 (0,27; 0,53) p=0,001	0,37 (0,23; 0,51)	1,11 (0,39; 1,51) p=0,001	1,24 (0,6; 1,68)
Уровень гиперактив ности	БезГА (n=18)	0,2 (0,08; 0,35) p=0,809	0,19 (0,07; 0,33)	2,14 (1,32; 2,75) p=0,001	2,35 (1,57; 2,88)
	ГА (n=26)	0,35 (0,24; 0,47) p=0,0001	0,32 (0,24; 0,47)	1,77 (0,94; 2,05) p=0,216	1,85 (0,96; 2,05)
Уровень интеллекта	СИ (n=19)	0,23 (0,09; 0,34) p=0,0008	0,21 (0,07; 0,3)	2,79 (2,05; 3,12) p=0,0001	2,92 (2,27; 3,36)
	УО (n=25)	0,34 (0,21; 0,47) p=0,0003	0,32 (0,19; 0,44)	1,26 (0,74; 1,68) p=0,255	1,41 (0,92; 1,79)
ПРГМ	ПРГМ+ (n=11)	0,26 (0,05; 0,46) p=0,012	0,23 (0,05; 0,42)	1,47 (0,36; 1,97) p=0,0033	1,65 (0,57; 2,07)
	ПРГМ- (n=33)	0,3 (0,18; 0,46) p=0,0001	0,28 (0,16; 0,43)	2,07 (1,05; 2,75) p=0,216	2,19 (1,15; 2,88)

Примечание: p – достоверность различий показателей в сравнении со значениями до лечения соответствующих групп

Исходно повышенные значения β -эндорфина достоверно снизились почти во всех рассматриваемых группах, кроме детей с не выраженной двигательной активностью и средней степенью тяжести, уровень которых не отличался от референсных значений. Так, уровень β -эндорфина значимо снизился в ОГ, при тяжелой степени и выраженной гиперактивности (p = 0,001; p = 0,001; p = 0,0001 соответственно), с сохранным интеллектуальным развитием и умственной

отсталостью ($p = 0,0008$; $p = 0,0003$ соответственно), наличием и отсутствием аномалий развития головного мозга ($p = 0,012$; $p = 0,0001$ соответственно). Таким образом, эффективность применения йодобромных ванн у детей с РАС можно расценивать как выраженный седативный, релаксирующий метод, способствующий снижению стресс-реализующих и повышению стресс-лимитирующих реакций.

Показатели окситоцина достоверно повысились у детей с РАС в ОГ, имеющих среднюю и тяжелую степень ($p = 0,001$; $p = 0,002$; $p = 0,001$ соответственно), группах без ГА, СИ и с аномалиями развития головного мозга ($p = 0,001$; $p = 0,0001$; $p = 0,0033$ соответственно), (таблица 5.11), тем самым показывая более дифференцированное влияние йодобромных ванн на центральные гипоталамо-гипофизарные механизмы регуляции, возможности стимуляции синтеза данного нейрпептида, что оказывало положительное воздействие не только в отношении стресс-реакций, но и улучшении социальных контактов и связей.

Показатели ростовых факторов NGF и BDNF во II-A группе имели однонаправленные изменения с более выраженной динамикой BDNF. Так, достоверно увеличилось оба нейротрофина у детей с РАС в ОГ ($p = 0,001$), имеющих тяжелую форму заболевания ($p = 0,02$; $p = 0,001$ соответственно), умственную отсталость ($p = 0,007$; $p = 0,008$ соответственно), аномалии развития головного мозга ($p = 0,012$; $p = 0,011$ соответственно), а BDNF значимо увеличился и в группах со средней степенью тяжести ($p = 0,001$) и без выраженной гиперактивности ($p = 0,027$), (таблица 5.12). Таким образом, йодобромные ванны оказывали выраженное нейропротективное и нейротрофическое действие, что имело отражение в улучшении клинических показателей (снижение нервозности, агрессии, фобий, повышение адаптивных реакций, улучшении контактности детей).

Таблица 5.12 – Динамика показателей NGF и BDNF у детей с расстройствами аутистического спектра II-A группы лечения, Me (Q1; Q3)

Группа/показатель		NGF, пг/мл Me (Q1; Q3)		BDNF, пг/мл Me (Q1; Q3)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОГ (n=44)		16,35 (9,6; 22,5) p=0,001	17,5 (10,4; 24,1)	607,02 (511,0; 710,56) p=0,001	612,36 (513,27; 715,35)
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=20)	21,49 (14,1; 27,45) p=0,736	22,42 (15,5; 28,05)	704,39 (617,56; 748,61) p=0,001	710,16 (624,81; 752,45)
	тяжелая степень (n=24)	12,07 (8,95; 15,55) p=0,02	13,4 (9,7; 16,9)	525,87 (457,05; 582,23) p=0,001	530,86 (464,26; 588,96)
Уровень гиперактивн ости	БезГА (n=18)	19,4 (9,6; 27,4) p=0,762	20,41 (10,3; 29,6)	661,53 (536,44; 746,45) p=0,027	667,09 (541,28; 750,31)
	ГА (n=26)	14,23 (9,6; 17,4) p=0,862	15,49 (10,5; 17,5)	569,27 (496,31; 611,57) p=0,57	574,47 (499,26; 621,28)
Уровень интеллекта	СИ (n=19)	20,97 (12,5; 27,5) p=0,828	22,18 (13,7; 28,6)	669,0 (576,84; 748,56) p=0,5	674,39 (588,81; 750,31)
	УО (n=25)	12,84 (9,5; 15,7) p=0,007	13,94 (9,8; 17,4)	559,91 (488,55; 642,44) p=0,008	565,22 (374,15; 535,97)
ПРГМ	ПРГМ+ (n=11)	15,49 (9,5; 20,4) p=0,012	16,7 (9,8; 22,5)	541,82 (396,55; 697,46) p=0,011	545,51 (398,28; 699,58)
	ПРГМ- (n=33)	16,63 (9,6; 25,7) p=0,862	17,77 (10,5; 25,9)	628,75 (536,44; 718,55) p=0,57	634,64 (541,28; 725,36)

Примечание: p – достоверность различий показателей в сравнении со значениями до лечения соответствующих групп

На исходно сниженные показатели шаперонов Hsp27 данный комплекс лечения оказывал стимулирующее действие, достоверно повысив значения во всех рассматриваемых группах. Так, его уровень достоверно увеличился у детей с РАС в ОГ ($p = 0,001$), имеющих среднюю и тяжелую формы заболевания ($p = 0,001$), без ГА ($p = 0,0478$) и ГА ($p = 0,0001$), с СИ ($p = 0,0001$) и УО ($p = 0,003$), без и с аномалиями развития головного мозга ($p = 0,0001$, $p = 0,028$, соответственно), что

свидетельствовало о выраженном воздействии йодобромных ванн на нейропротективные и стресс-лимитирующие реакции (таблица 5.13).

Таблица 5.13 – Динамика показателей Hsp27 и Hsp70 у детей с расстройствами аутистического спектра II-A группы лечения, Me (Q1; Q3)

Группа/показатель		Hsp27, нг/мл Me (Q1; Q3)		Hsp70, ммоль/л Me (Q1; Q3)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОГ (n=44)		1,73 (1,25; 2,1) p=0,001	1,8 (1,29; 2,21)	3,81 (2,55; 5,11) p=0,001	3,87 (2,59; 5,09)
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=20)	2,33 (1,88; 2,73) p=0,001	2,38 (1,89; 2,83)	5,05 (4,32; 5,44) p=0,114	5,08 (4,38; 5,51)
	тяжелая степень (n=24)	1,24 (0,94; 1,52) p=0,001	1,31 (0,94; 1,52)	2,78 (2,1; 3,42) p=0,001	2,85 (2,2; 3,59)
Уровень гиперактивн ости	БезГА (n=18)	2,06 (1,53; 2,73) p=0,0478	2,14 (1,58; 2,83)	4,31 (3,15; 5,37) p=0,058	4,38 (3,46; 5,45)
	ГА (n=26)	1,5 (0,95; 1,87) p=0,0001	1,57 (1,05; 1,89)	3,47 (2,26; 4,38) p=0,229	3,51 (2,31; 4,45)
Уровень интеллекта	СИ (n=19)	2,11 (1,85; 2,68) p=0,0001	2,17 (1,88; 2,73)	4,87 (3,78; 5,38) p=0,93	4,9 (3,85; 5,45)
	УО (n=25)	1,45 (1,17; 1,56) p=0,003	1,52 (1,22; 1,62)	3,01 (2,15; 3,72) p=0,126	3,08 (2,24; 3,79)
ПРГМ	ПРГМ+ (n=11)	1,62 (1,25; 2,05) p=0,028	1,71 (1,27; 2,17)	3,3 (2,07; 4,37) p=0,911	3,38 (2,13; 4,43)
	ПРГМ- (n=33)	1,77 (1,28; 2,15) p=0,0001	1,83 (1,36; 2,25)	3,98 (2,64; 5,35) p=0,229	4,03 (2,76; 5,32)

Примечание: p – достоверность различий показателей в сравнении со значениями до лечения соответствующих групп

Показатели Hsp70 имели достоверно значимое повышение в ОГ и при тяжелой степени тяжести (p = 0,001), (таблица 5.13).

Исходно повышенные показатели S100B достоверно снизились (таблица 5.14) после проведенного комплекса лечения в ОГ, группах с тяжелой и средней степенью

тяжести ($p = 0,001$), с повышенной гиперактивностью ($p = 0,03$), умственной отсталостью ($p = 0,037$) и без аномалий развития головного мозга ($p = 0,03$). Положительная динамика глиального протеина S100B способствовала улучшению функции гематоэнцефалического барьера, снижению нейродегенеративного и проапоптотического действий исходно повышенного его уровня.

Таблица 5.14 – Динамика показателей белка S100B у детей с расстройствами аутистического спектра II-A группы лечения, Me (Q1; Q3)

Группа/показатель		S100B, нг/мл Me (Q1; Q3)	
		До лечения	После лечения
ОГ (n=44)		256,54 (205,93; 309,06) p=0,001	250,85 (200,14; 305,23)
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=20)	212,49 (166,55; 252,41) p=0,001	207,72 (166,3; 241,94)
	тяжелая степень (n=24)	293,26 (237,3; 353,16) p=0,001	286,78 (231,03; 339,71)
Уровень гиперактивности	БезГА (n=18)	238,63 (205,42; 287,36) p=0,167	233,63 (200,11; 268,56)
	ГА (n=26)	268,94 (206,45; 347,87) p=0,03	262,76 (200,18; 335,67)
Уровень интеллекта	СИ (n=19)	206,1 (157,35; 246,87) p=0,052	200,6 (157,35; 240,31)
	УО (n=25)	294,88 (232,12; 358,45) p=0,037	289,03 (225,37; 355,67)
ПРГМ	ПРГМ+ (n=11)	356,24 (327,86; 387,65) p=0,13	349,41 (312,25; 377,93)
	ПРГМ- (n=33)	223,31 (187,47; 254,32) p=0,03	217,99 (185,25; 250,12)

Примечание: p – достоверность различий показателей в сравнении со значениями до лечения соответствующих групп

После проведенного СКЛ с применением йодобромных ванн отмечалось усиление достоверных положительных корреляционных связей между окситоцином и шаперонами Hsp27 и Hsp70 ($r = 0,648$, $p = 0,0271$; $r = 0,6322$, $p = 0,0018$), указывая на влияние данного комплекса на центральные механизмы регуляции и улучшения

связей с периферическими стресс-лимитирующими факторами, что значительно регулировало измененные стресс-реакции. Также, установлено незначительное ослабление умеренных обратных связей между β -эндорфином и шаперонами Hsp27 и Hsp70 ($r = 0,3845$, $p = 0,0017$; $r = 0,3328$, $p = 0,0392$), демонстрируя снижение влияния эндорфинов на активацию периферических стресс-систем, что могло снижать гиперреактивные реакции у детей с РАС. Повышение умеренных обратных связей между окситоцином и белком S100B ($r = 0,3647$, $p = 0,025$) свидетельствовало о позитивном действии нейропептида в нормализации окислительно-восстановительных реакций, снижении эксайтотоксических процессов, усилении нейропротективных свойств нервной системы.

Таким образом, включение в СКЛ курса йодобромных ванн способствовало значительному улучшению клинических и лабораторных данных. Отмечена достоверная положительная динамика уровня β -эндорфина и шаперона Hsp27 во всех группах, окситоцина в группах с невыраженной клинической симптоматикой, нейротрофинов NGF и BDNF, протеина S100B у детей с гиперактивностью, аффективными состояниями, умственной отсталостью, наличием аномалий развития головного мозга, тем самым, оказывая антиапоптотический, нейротрофический, нейропротективный, стресс-лимитирующий, седативный, успокаивающий эффекты. Показатели серотонина, GABA и шаперона Hsp70 в большинстве групп оставались без достоверно значимой динамики. Положительная динамика данных биохимических показателей была не дифференцированной и коррелировала с улучшением клинических данных, оказывая максимальный эффект в снижении гиперактивности, агрессии, нервозности, фобий, повышении адаптации к изменениям, и менее выраженное действие на когнитивные и речевые функции.

5.2.2. Оценка эффективности применения бишофитовых ванн у детей с расстройствами аутистического спектра

В группу П-Б были включены 48 детей с РАС от 6 до 12 лет (средний возраст $9,53 \pm 0,41$ года). Средняя степень тяжести болезни была у 24 (50%) детей и тяжелая - у 24 (50%) пациентов. Без выраженных симптомов гиперактивности, агрессии было 13 (27,1%) детей, аффективные состояния, чрезмерная двигательная активность - у 35 детей (72,9%), сохраненный интеллект отмечался у 30 детей (62,5%) и умственная отсталость – у 18 (37,5%) больных, отсутствие аномалий развития мозга отмечалось у 38 (79,2%) пациентов и наличие пороков развития мозга – у 10 (20,8%) детей, подтвержденные нейровизуализационными методами обследования.

Балльная оценка основных клинических показателей по шкале CARS у детей с РАС П-Б группы представлена в таблице 5.15, таблице 5.16.

У детей с РАС П-Б группы лечения с применением бишофитовых ванн достоверные клинические изменения отмечались в ОГ, при средней и тяжелой степени тяжести в сферах взаимоотношения с людьми ($p = 0,028$; $p = 0,047$; $p = 0,004$ соответственно), визуальной реакции ($p = 0,037$; $p = 0,004$; $p = 0,042$ соответственно), слуховой реакции ($p = 0,048$; $p = 0,044$; $p = 0,032$ соответственно), вербальной коммуникации ($p = 0,035$; $p = 0,044$; $p = 0,037$ соответственно), невербальной коммуникации ($p = 0,046$; $p = 0,028$; $p = 0,042$ соответственно), уровне и степени интеллектуального отклика ($p = 0,047$; $p = 0,036$; $p = 0,049$ соответственно), а также в ОГ и при средней степени тяжести в сферах эмоциональной реакции ($p = 0,035$; $p = 0,047$ соответственно) и адаптации к изменениям ($p = 0,035$; $p = 0,044$ соответственно).

Так, бишофитовые ванны оказывали максимальное воздействие на взаимоотношение с близкими, родными и окружающими людьми, улучшение и во многих случаях нормализацию многих измененных сенсорных реакций, вербальной и невербальной коммуникации, улучшение когнитивных функций. Дети с РАС стали проявлять больший интерес именно к людям, смотреть в глаза, пытаться при

отсутствии речи привлечь внимание звуками и жестами, у многих детей с умеренными симптомами заболевания улучшилась речь, память, появился более расширенный словарный запас, что указывало на ноотропное, метаболическое действия бишофитовых ванн.

Таблица 5.15 – Динамика балльной оценки сфер по шкале CARS у детей с расстройствами аутистического спектра II-Б группы лечения, ($M \pm \sigma$)

Сфера по шкале CARS/ Показатель	Баллы по шкале CARS, n=48		Значимость различий, p
	До лечения	После лечения	
Взаимоотношения с людьми	2,65±0,74	2,54±0,61	p=0,0028
Имитация	2,88±0,79	2,81±0,65	p=0,084
Эмоциональная реакция	2,83±0,76	2,74±0,62	p=0,035
Владение телом	2,87±0,72	2,77±0,69	p=0,054
Использование объектов	2,8±0,73	2,74±0,76	p=0,191
Адаптация к изменениям	2,96±0,73	2,85±0,68	p=0,035
Визуальная реакция	2,86±0,69	2,75±0,64	p=0,037
Слуховая реакция	2,78±0,65	2,71±0,57	p=0,048
Вкус, запах и реакция на прикосновение и осязания, их использование	2,51±0,58	2,46±0,67	p=0,235
Боязнь или нервозность	2,88±0,58	2,85±0,63	p=0,275
Вербальная коммуникация	2,84±0,64	2,72±0,61	p=0,035
Невербальная коммуникация	2,68±0,73	2,56±0,64	p=0,046
Уровень активности	2,86±0,73	2,82±0,76	p=0,353
Уровень и степень интеллектуального отклика	3,07±0,74	2,91±0,72	p=0,047
Оценка общего впечатления клинициста	3,22±0,75	2,75±0,68	p=0,035
Общий балл	3,03±0,74	2,73±0,63	p=0,046

Примечание: p – достоверность значений показателей в сравнении со значениями до лечения соответствующих групп

Не выраженная динамика была в снижении симптомов двигательной активности, эмоциональных реакций, нервозности и фобий, стереотипий, демонстрируя более слабое влияние БВ в отношении адаптационных процессов, установлении баланса между стресс-реализующими и стресс-лимитирующими реакциями.

Таблица 5.16 – Динамика балльной оценки сфер по шкале CARS средней и тяжелой степени у детей II-Б группы лечения, ($M \pm \sigma$)

Сфера по шкале CARS/ Показатель	Баллы по шкале CARS ($M \pm \sigma$)			
	Средняя степень (n=24)		Тяжелая степень (n=24)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Взаимоотношения с людьми	1,92±0,46*	1,86±0,37	3,32±0,53**	3,17±0,41
Имитация	2,23±0,48	2,17±0,41	3,36±0,48	3,32±0,55
Эмоциональная реакция	2,15±0,31*	2,06±0,26	3,38±0,42	3,31±0,36
Владение телом	2,37±0,35	2,28±0,39	3,32±0,47	3,25±0,51
Использование объектов	2,07±0,33	2,01±0,42	3,4±0,32	3,38±0,34
Адаптация к изменениям	2,61±0,58*	2,49±0,62	3,27±0,65	3,07±0,48
Визуальная реакция	2,19±0,45**	2,07±0,34	3,42±0,38*	3,33±0,26
Слуховая реакция	2,21±0,32**	2,14±0,3	3,27±0,35*	3,14±0,32
Вкус, запах и реакция на прикосновение и осязания, их использование	1,98±0,45	1,94±0,41	2,97±0,46	2,95±0,45
Боязнь или нервозность	2,25±0,31	2,18±0,39	3,37±0,42	3,32±0,34
Вербальная коммуникация	2,25±0,29*	2,13±0,31	3,34±0,47*	3,21±0,38
Невербальная коммуникация	2,05±0,46*	1,86±0,32	3,32±0,31*	3,23±0,34
Уровень активности	2,11±0,34	2,07±0,22	3,48±0,37	3,42±0,48
Уровень и степень интеллектуального отклика	2,31±0,36*	2,22±0,25	3,73±0,41*	3,62±0,35
Оценка общего впечатления клинициста	2,32±0,44*	2,13±0,32	3,94±0,32*	3,53±0,33
Общий балл	2,2±0,46*	2,11±0,38	3,39±0,42*	3,28±0,36

Примечание: Уровень значимости показателей в сравнении со значениями до лечения соответствующих групп

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Динамика показателей серотонина и ГАВА у детей с РАС в процессе СКЛ с применением курса бишофитовых ванн представлена в таблице 5.17.

Так, в процессе СКЛ у детей с РАС II-Б группы уровень серотонина и ГАВА по клиническим группам существенно не изменился. Исходно сниженные показатели серотонина достоверно повысились только в ОГ и при тяжелой степени заболевания ($p = 0,01$; $p = 0,001$ соответственно), показывая общее, а не специфическое его влияние на организм детей с РАС.

Уровень ГАВА имел тенденцию к повышению во всех группах без достоверной разницы показателей в сравнении со значениями до лечения и значимо повысился

только при тяжелой степени РАС ($p = 0,005$), уровень которого был исходно выражено снижен.

Таблица 5.17 – Динамика показателей серотонина и ГАВА у детей с расстройствами аутистического спектра II-Б группы лечения, Me (Q1; Q3)

Группа/Показатель		Серотонин, нг/мл Me (Q1; Q3)		ГАВА, ммоль/л Me (Q1; Q3)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОГ (n=48)		289,57 (205,6; 367,9) p=0,01	293,52 (209,1; 371,3)	0,33 (0,01; 0,68) p=0,751	0,37 (0,02; 0,78)
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=24)	349,16 (317,95; 425,55) p=0,001	352,6 (321,5; 427,8)	0,62 (0,29; 0,97) p=0,9	0,67 (0,3; 0,98)
	тяжелая степень (n=24)	232,37 (146,0; 289,3) p=0,001	236,81 (148,7; 299,5)	0,04 (0,01; 0,04) p=0,005	0,09 (0,02; 0,07)
Уровень гиперактив ности	БезГА (n=13)	335,34 (306,4; 403,2) p=0,691	339,1 (313,5; 406,7)	0,51 (0,08; 0,75) p=0,93	0,61 (0,24; 0,86)
	ГА (n=35)	273,05 (187,45; 351,55) p=0,425	277,06 (193,85; 354,95)	0,26 (0,01; 0,39) p=0,410	0,29 (0,02; 0,48)
Уровень интеллект а	СИ (n=30)	313,79 (225,4; 403,2) p=0,729	317,71 (228,9; 406,7)	0,46 (0,05; 0,85) p=0,419	0,51 (0,07; 0,87)
	УО (n=18)	251,33 (126,7; 367,5) p=0,137	255,34 (133,2; 371,3)	0,12 (0,01; 0,03) p=0,059	0,15 (0,02; 0,09)
ПРГМ	ПРГМ+ (n=10)	282,68 (205,6; 367,5) p=0,136	288,4 (209,1; 371,3)	0,26 (0,01; 0,45) p=0,093	0,34 (0,03; 0,51)
	ПРГМ- (n=38)	291,34 (204,3; 403,2) p=0,425	294,84 (207,6; 406,7)	0,34 (0,01; 0,76) p=0,41	0,38 (0,02; 0,85)

Примечание: p – достоверность различий показателей в сравнении со значениями до лечения соответствующих групп

Исходно повышенные значения β -эндорфина достоверно снизились почти во всех рассматриваемых группах ($p < 0,05$), кроме групп с не выраженной двигательной активностью и средней степенью тяжести, которые исходно находились в

референсных пределах, способствуя общему влиянию в нормализации стресс-реакций.

Таблица 5.18 – Динамика показателей β -эндорфина и окситоцина у детей с расстройствами аутистического спектра II-Б группы лечения, Me (Q1; Q3)

Группа/Показатель		β -эндорфин, нг/мл Me (Q1; Q3)		окситоцин, ммоль/л Me (Q1; Q3)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОГ (n=48)		0,24 (0,1; 0,36) p=0,001	0,23 (0,11; 0,32)	2,0 (1,36; 2,57) p=0,001	2,12 (1,43; 2,73)
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=24)	0,14 (0,05; 0,21) p=0,635	0,14 (0,06; 0,2)	2,45 (1,93; 3,1) p=0,002	2,56 (2,07; 3,2)
	тяжелая степень (n=24)	0,34 (0,27; 0,45) p=0,001	0,31 (0,24; 0,42)	1,58 (1,18; 1,75) p=0,001	1,69 (1,37; 1,84)
Уровень гиперактив ности	БезГА (n=13)	0,15 (0,06; 0,18) p=0,809	0,14 (0,07; 0,15)	2,4 (1,85; 3,15) p=0,001	2,51 (1,97; 3,26)
	ГА (n=35)	0,28 (0,12; 0,37) p=0,0001	0,26 (0,12; 0,36)	1,86 (1,32; 2,21) p=0,216	1,98 (1,41; 2,31)
Уровень интеллекта	СИ (n=30)	0,21 (0,06; 0,31) p=0,0008	0,2 (0,07; 0,28)	2,2 (1,74; 2,75) p=0,0001	2,31 (1,86; 2,85)
	УО (n=18)	0,3 (0,1; 0,46) p=0,0003	0,28 (0,14; 0,41)	1,7 (1,18; 2,27) p=0,255	1,81 (1,37; 2,35)
ПРГМ	ПРГМ+ (n=10)	0,21 (0,1; 0,34) p=0,012	0,2 (0,12; 0,32)	1,89 (1,25; 2,57) p=0,0033	1,98 (1,41; 2,64)
	ПРГМ- (n=38)	0,25 (0,08; 0,37) p=0,0001	0,23 (0,07; 0,36)	2,03 (1,49; 2,58) p=0,216	2,15 (1,57; 2,74)

Примечание: p – достоверность различий показателей в сравнении со значениями до лечения соответствующих групп

Показатели окситоцина достоверно повысились у детей в ОГ, имеющих среднюю и тяжелую степени тяжести (p = 0,001; p = 0,002; p = 0,01 соответственно), без ГА, с СИ (p = 0,001; p = 0,0001 соответственно), с аномалиями развития головного

мозга ($p = 0,0033$), (таблица 5.18), что указывало на благоприятные прогностические данные в отношении социализации, контактности, обучаемости детей. Полученные результаты демонстрируют однонаправленный эффект йодобромных и бишофитовых ванн на данные нейротрансмиттеры, оказывая не только общее, но и более дифференцированное воздействие в группах без выраженной активности, сохранном интеллекте, имеющих пороки развития головного мозга.

Показатели ростовых факторов во II-Б группе имели однонаправленные изменения с более выраженной динамикой BDNF. Так, уровень NGF значимо повысился в ОГ и при тяжелой степени тяжести ($p = 0,001$; $p = 0,02$ соответственно), у детей с умственной отсталостью и наличием аномалий развития головного мозга ($p = 0,007$; $p = 0,012$ соответственно), (таблица 5.19), указывая на активацию анаболических процессов в нервной системе и усиление нейропротекции.

Содержание BDNF увеличилось в ОГ, при средней и тяжелой степенях заболевания ($p = 0,001$), без выраженной гиперактивности и сниженном интеллекте ($p = 0,027$; $p = 0,008$ соответственно), наличием аномалий развития головного мозга ($p = 0,001$; $p = 0,011$ соответственно). Таким образом, в отношении исследуемых нейротрофинов применяемые методы лечения имели общий лечебный эффект с более выраженной динамикой ростового фактора BDNF, оказывая нейротрофическое, нейропротективное действия.

На исходно сниженные показатели шаперонов Hsp27 данный комплекс лечения оказывал стимулирующее действие, достоверно повысив значения во всех рассматриваемых группах (таблица 5.20). Так, его уровень достоверно увеличился у детей с РАС в ОГ, при средней и тяжелой степенях тяжести ($p = 0,011$), без и с повышенной активностью ($p = 0,0478$; $p = 0,0001$ соответственно), сохранным интеллектом и умственной отсталостью ($p = 0,0001$; $p = 0,003$ соответственно), без и с аномалиями развития головного мозга ($p = 0,0001$; $p = 0,028$ соответственно). Полученные данные указывают на выраженное стресс-лимитирующее действие

бишофитовых ванн, что способствовало улучшению многих сенсорных реакций, снижению стереотипий.

Таблица 5.19 – Динамика показателей NGF и BDNF у детей с расстройствами аутистического спектра II-Б группы лечения, Me (Q1; Q3)

Группа/Показатель		NGF, пг/мл Me (Q1; Q3)		BDNF, пг/мл Me (Q1; Q3)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОГ (n=48)		14,8 (8,4; 18,45) p=0,001	16,08 (9,3; 20,5)	593,21 (465,12; 687,8) p=0,001	596,05 (472,39; 688,28)
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=24)	19,59 (13,6; 26,35) p=0,736	20,97 (14,95; 27,95)	668,7 (490,45; 852,11) p=0,001	669,41 (494,31; 846,41)
	тяжелая степень (n=24)	10,2 (7,3; 11,55) p=0,02	11,4 (8,2; 13,2)	519,63 (412,46; 578,57) p=0,001	522,75 (417,72; 588,43)
Уровень гиперактив ности	БезГА (n=13)	20,94 (14,3; 27,8) p=0,762	22,09 (15,3; 28,9)	666,82 (502,34; 895,48) p=0,027	669,83 (507,35; 890,32)
	ГА (n=35)	12,58 (7,4; 16,1) p=0,862	13,92 (8,65; 17,3)	570,72 (432,56; 640,26) p=0,57	578,59 (438,28; 644,28)
Уровень интеллекта	СИ (n=30)	17,9 (11,5; 25,8) p=0,828	19,18 (13,2; 27,6)	631,18 (478,56; 757,55) p=0,5	633,2 (481,28; 764,35)
	УО (n=18)	9,9 (7,3; 9,6) p=0,007	11,21 (7,7; 10,7)	541,01 (399,02; 602,34) p=0,008	544,03 (400,29; 605,25)
ПРГМ	ПРГМ+ (n=10)	13,99 (6,9; 18,5) p=0,012	15,12 (7,5; 20,5)	588,99 (502,34; 734,66) p=0,011	590,12 (507,35; 735,53)
	ПРГМ- (n=38)	15,01 (8,4; 18,5) p=0,862	16,33 (9,3; 20,5)	598,07 (437,55; 687,88) p=0,57	600,83 (438,28; 688,28)

Примечание: p – достоверность различий показателей в сравнении со значениями до лечения соответствующих групп

Значения шаперона Hsp70 имели тенденцию к повышению, а достоверные изменения были только в ОГ и при тяжелой степени тяжести (p = 0,001), что указывало о не выраженном воздействии данного комплекса на Hsp70 и менее значимом

улучшении стресс-лимитирующих реакций за счет образования дополнительных шунтов, (таблица 5.20).

Таблица 5.20 – Динамика показателей Hsp27 и Hsp70 у детей с расстройствами аутистического спектра II-Б группы лечения, Me (Q1; Q3)

Группа/Показатель		Hsp27, нг/мл Me (Q1; Q3)		Hsp70, ммоль/л Me (Q1; Q3)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОГ (n=48)		1,88 (1,24; 2,52) p=0,001	1,97 (1,35; 2,59)	3,64 (2,54; 4,85) p=0,001	3,75 (2,55; 4,96)
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=24)	2,35 (1,9; 2,86) p=0,001	2,43 (1,99; 2,97)	4,45 (3,7; 5,37) p=0,114	4,54 (3,77; 5,42)
	тяжелая степень (n=24)	1,43 (1,05; 1,84) p=0,001	1,53 (1,17; 1,95)	2,87 (2,16; 3,05) p=0,001	2,98 (2,37; 3,18)
Уровень гиперактивн ости	БезГА (n=13)	2,4 (2,36; 2,89) p=0,0478	2,51 (2,41; 2,97)	4,04 (2,55; 5,27) p=0,058	4,15 (2,67; 5,37)
	ГА (n=35)	1,69 (1,18; 2,08) p=0,0001	1,78 (1,25; 2,16)	3,5 (2,5; 4,73) p=0,229	3,6 (2,54; 4,81)
Уровень интеллекта	СИ (n=30)	2,05 (1,47; 2,78) p=0,0001	2,14 (1,56; 2,83)	4,03 (2,59; 5,27) p=0,93	4,13 (2,67; 5,37)
	УО (n=18)	1,61±0,74 (1,07; 1,99) p=0,003	1,7±0,71 (1,25; 2,06)	3,02±1,1 (2,09; 4,28) p=0,126	3,15±1,09 (2,25; 4,45)
ПРГМ	ПРГМ+ (n=10)	1,79 (1,28; 1,99) p=0,028	1,86 (1,36; 2,08)	3,63 (2,59; 4,38) p=0,911	3,78 (2,75; 4,54)
	ПРГМ- (n=38)	1,9 (1,18; 2,78) p=0,0001	2,0 (1,27; 2,83)	3,65 (2,47; 4,86) p=0,229	4,74 (2,53; 4,96)

Примечание: p – достоверность различий показателей в сравнении со значениями до лечения соответствующих групп

На исходно повышенные показатели белка S100B применение бишофитовых ванн оказывало выраженное позитивное воздействие. Так, его уровень достоверно снизился в ОГ, при средней и тяжелой степенях тяжести ($p = 0,001$), с

гиперактивностью ($p = 0,03$), умственной отсталостью ($p = 0,037$), без пороков развития головного мозга ($p = 0,03$), (таблица 5.21). Полученные данные демонстрируют антиапоптотическое, нейропротективное действия данного комплекса.

Таблица 5.21 – Динамика показателей белка S100B у детей с расстройствами аутистического спектра II-Б группы лечения, Ме (Q1; Q3)

Группа/показатель		S100B, нг/мл Ме (Q1; Q3)	
		До лечения	После лечения
ОГ (n=48)		243,3 (176,46; 301,24) p=0,001	237,98 (158,11; 296,65)
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=24)	197,17 (132,84; 211,27) p=0,001	191,21 (121,55; 209,14)
	тяжелая степень (n=24)	287,61 (221,54; 378,59) p=0,001	282,87 (215,36; 354,22)
Уровень гиперактивности	БезГА (n=13)	218,74 (146,76; 287,65) p=0,167	205,65 (120,56; 264,37)
	ГА (n=35)	252,18 (196,31; 301,73) p=0,03	249,65 (193,39; 298,38)
Уровень интеллекта	СИ (n=30)	206,4 (146,76; 225,84) p=0,052	201,47 (136,65; 224,67)
	УО (n=18)	301,56 (243,35; 378,68) p=0,037	295,62 (238,57; 375,37)
ПРГМ	ПРГМ+ (n=10)	381,98 (378,56; 387,57) p=0,13	379,37 (370,25; 387,57)
	ПРГМ- (n=38)	207,75 (154,74; 247,87) p=0,03	201,72 (150,05; 240,35)

Примечание: p – достоверность различий показателей в сравнении со значениями до лечения соответствующих групп

После проведенного СКЛ с применением бишофитовых ванн отмечалось усиление достоверных положительных корреляционных связей между окситоцином и нейротрофинами NGF и BDNF ($r = 0,651$, $p = 0,0076$; $r = 0,6419$, $p = 0,0035$), указывая на влияние данного комплекса на стимуляцию анаболической активности нейронов и повышению нейротрофических и неропротективных механизмов. Также, ослабление

умеренных обратных связей между β -эндорфином и шаперонами Hsp27 и Hsp70 ($r = 0,343$, $p = 0,015$; $r = 0,347$, $p = 0,022$), демонстрируя схожее с йодобромными ваннами снижение влияния эндорфинов на активацию периферических стресс-систем. Повышение умеренных обратных связей между ГАВА с β -эндорфином ($r = 0,416$, $p = 0,005$) и прямых корреляционных связей с серотонином ($r = 0,492$, $p = 0,018$) указывало на снижение медиаторной дисфункции, улучшении модуляторных функций нейротрансмиттеров, что способствовало снижению эксайтотоксических процессов, усилению метаболических процессов в нервной системе.

Таким образом, применение в СКЛ курса бишофитовых ванн оказывало положительное действие на клиничко-лабораторные показатели. Выявлена достоверная положительная динамика уровня β -эндорфина и шаперона Hsp27 во всех группах, способствуя нормализации баланса между стресс-реализующими и стресс-лимитирующими реакциями. Значимое повышение окситоцина в группах с не выраженной клинической симптоматикой демонстрировало позитивный прогноз в социализации и коммуникации детей с РАС, усиление синтеза нейротрофинов NGF и BDNF, а также снижение исходно высокого уровня протеина S100B у детей с гиперактивностью, аффективными состояниями, умственной отсталостью, наличием аномалий развития головного мозга способствовало улучшению нервной трофики, повышению нейропротективных функций. Бишофитовые ванны имели однонаправленное действие с применением йодобромных ванн. Однако, на ростовый фактор BDNF ванны с бишофитом оказывали более интенсивное стимулирующее действие, а на уровень β -эндорфина менее выраженное воздействие, в связи с чем, эффективность СКЛ с применением бишофитовых ванн была более выражена в улучшении когнитивных функций и сенсорных реакций и несколько менее значима в отношении гиперактивности, фобий, нервозности. Показатели серотонина, ГАВА и шаперона Hsp70 в большинстве групп оставались без значимой динамики, демонстрируя стойкие изменения данных показателей и их выраженную ригидность в отношении проводимого СКЛ. Положительная динамика биохимических

показателей коррелировала с улучшением клинических данных, оказывая максимальный эффект во взаимоотношении с людьми, улучшении визуальной и слуховых реакций, вербальной и невербальной коммуникации, уровне интеллектуального отклика, умеренное воздействие - в снижении гиперактивности, агрессии, фобий, повышении адаптации к изменениям.

Таким образом, включение в комплекс СКЛ разных видов бальнеотерапии, имея дифференцированный подход, может значительно оптимизировать реабилитационный комплекс и минимизировать многие тяжелые и стойкие симптомы РАС. Так, йодобромные ванны можно рекомендовать как седативный, транквилизирующий, выраженный успокаивающий и стресс-адаптационный метод, а бишофитовые ванны можно характеризовать как ноотропный, нейропротективный и умеренный успокаивающий, снижающий дисбаланс между стресс-реализующими и стресс-лимитирующими реакциями метод.

5.3. Эффективность комплексного санаторно-курортного лечения с применением гидрокинезотерапии у детей с расстройствами аутистического спектра

5.3.1 Оценка эффективности лечебного плавания по методике

Н.Ж. Булгаковой у детей с расстройствами аутистического спектра

В группу III-A были включены 46 детей с РАС от 6 до 12 лет (средний возраст: $9,87 \pm 1,63$ года). Средняя степень тяжести заболевания была у 23(50%) детей и тяжелая у 23(50%) пациентов. Без выраженных симптомов гиперактивности было 15(32,6%) детей, чрезмерная двигательная активность - у 31(67,4%) ребенка, сохранный интеллект отмечался у 26 детей (56,5%) и умственная отсталость - у 20(43,5%) больных, отсутствие аномалий развития ЦНС отмечалось у 42(91,3%) детей и наличие пороков развития мозга - у 4(8,7%) детей.

Динамика балльной оценки клинических показателей по шкале CARS у детей III-A группы представлена в таблице 5.22 и таблице 5.23.

Таблица 5.22 – Динамика балльной оценки сфер по шкале CARS у детей с расстройствами аутистического спектра III-A группы лечения, ($M \pm \sigma$)

Сфера по шкале CARS/ Показатель	Баллы по шкале CARS, n=46		Значимость различий, p
	До лечения	После лечения	
Взаимоотношения с людьми	2,72±0,77	2,66±0,71	p=0,267
Имитация	2,83±0,72	2,74±0,62	p=0,042
Эмоциональная реакция	2,76±0,74	2,71±0,72	p=0,438
Владение телом	2,85±0,64	2,72±0,51	p=0,036
Использование объектов	2,72±0,69	2,61±0,66	p=0,061
Адаптация к изменениям	2,87±0,73	2,75±0,76	p=0,028
Визуальная реакция	2,97±0,74	2,81±0,75	p=0,046
Слуховая реакция	2,77±0,61	2,72±0,65	p=0,529
Вкус, запах и реакция на прикосновение и осязания, их использование	2,48±0,64	2,42±0,61	p=0,147
Боязнь или нервозность	2,89±0,64	2,82±0,68	p=0,059
Вербальная коммуникация	2,85±0,72	2,78±0,74	p=0,075
Невербальная коммуникация	2,76±0,74	2,62±0,63	p=0,046
Уровень активности	2,86±0,74	2,71±0,72	p=0,036
Уровень и степень интеллектуального отклика	3,07±0,82	2,84±0,73	p=0,046
Оценка общего впечатления клинициста	3,18±0,84	2,96±0,85	p=0,153
Общий балл	2,65±0,74	2,36±0,73	p=0,008

Примечание: p – достоверность значений показателей в сравнении со значениями до лечения соответствующих групп

У детей с РАС III-A группы лечения с применением лечебного плавания достоверные клинические изменения отмечались в ОГ, при средней и тяжелой степени тяжести в сферах имитации ($p = 0,042$; $p = 0,038$; $p = 0,041$ соответственно), владении телом ($p = 0,036$; $p = 0,047$; $p = 0,006$ соответственно), уровне двигательной активности ($p = 0,036$; $p = 0,044$; $p = 0,036$ соответственно). Достоверные сдвиги в ОГ и при средней степени тяжести выявлены в сферах использования объектов ($p = 0,061$; $p = 0,033$ соответственно), адаптации ($p = 0,028$; $p = 0,042$ соответственно), визуальной реакции ($p = 0,046$; $p = 0,0028$ соответственно), уровне и степени интеллектуального

отклика ($p = 0,046$; $p = 0,046$ соответственно); в ОГ и при тяжелой степени выявлены в сфере невербальной коммуникации ($p = 0,046$; $p = 0,038$ соответственно).

Таблица 5.23 – Динамика балльной оценки сфер по шкале CARS средней и тяжелой степени у детей III-A группы лечения, ($M \pm \sigma$)

Сфера по шкале CARS/ Показатель	Баллы по шкале CARS ($M \pm \sigma$)			
	Средняя степень (n=23)		Тяжелая степень (n=23)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Взаимоотношения с людьми	1,94±0,38	1,91±0,32	3,45±0,64	3,38±0,65
Имитация	2,26±0,41*	2,15±0,37	3,41±0,48*	3,3±0,52
Эмоциональная реакция	2,14±0,36	2,09±0,29	3,38±0,46	3,32±0,51
Владение телом	2,34±0,38*	2,22±0,31	3,32±0,46**	3,19±0,43
Использование объектов	2,12±0,37*	2,02±0,34	3,36±0,38	3,28±0,39
Адаптация к изменениям	2,38±0,64*	2,27±0,61	3,27±0,57	3,22±0,52
Визуальная реакция	2,35±0,37**	2,19±0,32	3,56±0,34	3,48±0,42
Слуховая реакция	2,26±0,33	2,19±0,36	3,26±0,43	3,21±0,37
Вкус, запах и реакция на прикосновение и осязания, их использование	1,98±0,44	1,95±0,37	2,97±0,46	2,91±0,42
Боязнь или нервозность	2,31±0,32	2,26±0,35	3,37±0,33	3,32±0,31
Вербальная коммуникация	2,21±0,33	2,16±0,37	3,41±0,53	3,36±0,59
Невербальная коммуникация	2,07±0,28	2,01±0,32	3,39±0,43*	3,22±0,42
Уровень активности	2,12±0,28*	2,03±0,22	3,45±0,43*	3,32±0,37
Уровень и степень интеллектуального отклика	2,28±0,33*	2,18±0,32	3,65±0,45	3,59±0,57
Оценка общего впечатления клинициста	2,48±0,43*	2,35±0,36	3,86±0,31	3,52±0,65
Общий балл	2,21±0,45*	2,13±0,37	3,19±0,42*	2,08±0,35

Примечание: Уровень значимости между группами до и после лечения, * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Таким образом, динамика большинства клинических проявлений у детей с РАС с применением курса лечебного плавания была умеренной и наиболее выраженной в улучшении разных видов двигательной активности и концентрации внимания, что сопровождалось в более адекватном исполнении инструкций, просьб, измененным использованием объектов и предметов, снижении бесцельной двигательной активности, стереотипий.

В процессе СКЛ у детей III-A группы уровень серотонина и ГАВА существенно не изменился и исходно сниженные во всех группах показатели имели только тенденцию к повышению (таблица 5.24).

Таблица 5.24 – Динамика показателей серотонина и ГАВА у детей с расстройствами аутистического спектра III-A группы лечения, Ме (Q1; Q3)

Группа/Показатель		Серотонин, нг/мл Ме (Q1; Q3)		ГАВА, ммоль/л Ме (Q1; Q3)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОГ (n=46)		320,75 (218,5; 403,6) p=0,78	321,6 (225,36; 400,65)	0,47 (0,03; 0,86) p=0,726	0,47 (0,04; 0,96)
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=23)	376,97 (327,6; 406,5) p=0,939	377,36 (341,26; 412,26)	0,82 (0,58; 1,04) p=0,707	0,81 (0,58; 1,04)
	тяжелая степень (n=23)	264,53 (157,5; 354,7) p=0,714	265,84 (147,33; 344,22)	0,12 (0,02; 0,05) p=0,29	0,14 (0,02; 0,31)
Уровень гиперактив ности	БезГА (n=15)	353,3 (325,4; 407,3) p=0,8	352,0 (327,15; 409,12)	0,69 (0,32; 1,04) p=0,69	0,7 (0,33; 1,02)
	ГА (n=31)	305,0 (206,7; 403,6) p=0,62	306,89 (205,47; 400,65)	0,36 (0,03; 0,69) p=0,819	0,37 (0,03; 0,71)
Уровень интеллекта	СИ (n=26)	374,93 (326,7; 407,3) p=0,816	373,86 (327,26; 412,46)	0,61 (0,26; 0,97) p=0,298	0,62 (0,35; 0,98)
	УО (n=20)	250,32 (151,55; 350,1) p=0,375	253,65 (147,29; 348,82)	0,28 (0,03; 0,39) p=0,954	0,28 (0,03; 0,43)
ПРГМ	ПРГМ+ (n=4)	242,65 (118,05; 367,25) p=0,303	251,64 (134,96; 368,31)	0,63 (0,04; 1,22) p=0,386	0,49 (0,03; 0,95)
	ПРГМ- (n=42)	328,19 (225,6; 406,5) p=0,983	328,26 (228,37; 405,16)	0,45 (0,03; 0,86) p=0,137	0,47 (0,04; 0,96)

Примечание: p – достоверность различий показателей в сравнении со значениями до лечения соответствующих групп

Исходно повышенные значения β -эндорфина и сниженные показатели окситоцина после проведенного комплекса с ЛП имели тенденцию к улучшению, однако достоверно значимой разницы в их изменениях выявлено не было (таблица 5.25).

Таблица 5.25 – Динамика показателей β -эндорфин и окситоцин у детей с расстройствами аутистического спектра III-A группы лечения, Me (Q1; Q3)

Группа/Показатель		β -эндорфин, нг/мл Me (Q1; Q3)		окситоцин, ммоль/л Me (Q1; Q3)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОГ (n=46)		0,3 (0,06; 0,49) p=0,618	0,31 (0,07; 0,48)	2,14 (1,42; 2,57) p=0,055	2,11 (1,42; 2,54)
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=23)	0,18 (0,06; 0,32) p=0,25	0,19 (0,06; 0,33)	2,7 (2,16; 3,05) p=0,119	2,66 (2,07; 3,04)
	тяжелая степень (n=23)	0,42 (0,24; 0,57) p=0,911	0,42 (0,27; 0,56)	1,59 (1,27; 2,03) p=0,287	1,57 (1,32; 2,04)
Уровень гиперактив ности	БезГА (n=15)	0,15 (0,05; 0,2) p=0,356	0,16 (0,06; 0,18)	2,69 (2,03; 3,12) p=0,332	2,66 (2,05; 3,12)
	ГА (n=31)	0,37 (0,23; 0,57) p=0,824	0,38 (0,22; 0,55)	1,88 (1,38; 2,47) p=0,105	1,85 (1,36; 2,47)
Уровень интеллекта	СИ (n=26)	0,28 (0,06; 0,57) p=0,567	0,28 (0,07; 0,43)	2,43 (1,79; 2,75) p=0,118	2,39 (1,66; 2,75)
	УО (n=20)	0,32 (0,06; 0,47) p=0,169	0,35 (0,06; 0,55)	1,77 (1,32; 2,11) p=0,283	1,75 (1,33; 2,13)
ПРГМ	ПРГМ+ (n=4)	0,25 (0,14; 0,37) p=0,408	0,28 (0,13; 0,43)	2,67 (2,5; 2,85) p=0,354	2,59 (2,48; 2,7)
	ПРГМ- (n=42)	0,31 (0,06; 0,49) p=0,757	0,31 (0,07; 0,54)	2,09 (1,39; 2,49) p=0,11	2,07 (1,38; 2,52)

Примечание: p – достоверность различий показателей в сравнении со значениями до лечения соответствующих групп

Показатели ростовых факторов в III-A группе имели различную динамику. Так, значения NGF остались, практически без изменений во всех исследуемых группах (таблица 5.26).

Таблица 5.26 – Динамика показателей NGF и BDNF у детей с расстройствами аутистического спектра III-A группы лечения, Me (Q1; Q3)

Группа/Показатель		NGF, пг/мл Me (Q1; Q3)		BDNF, пг/мл Me (Q1; Q3)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОГ (n=46)		18,19 (10,5; 26,2) p=0,786	18,15 (11,3; 25,9)	671,31 (532,67; 845,45) p=0,001	673,72 (535,27; 846,35)
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=23)	23,0 (18,4; 28,6) p=0,307	22,78 (18,2; 27,5)	781,09 (704,23; 857,87) p=0,051	782,76 (705,22; 859,09)
	тяжелая степень (n=23)	13,39 (8,4; 15,8) p=0,431	13,53 (8,8; 15,7)	561,53 (415,37; 704,44) p=0,002	564,69 (417,48; 710,35)
Уровень гиперактив ности	БезГА (n=15)	23,54 (15,8; 28,6) p=0,852	23,6 (15,7; 28,3)	743,78 (723,56; 847,57) p=0,062	746,64 (734,21; 847,36)
	ГА (n=31)	15,6 (9,1; 20,8) p=0,59	15,52 (10,4; 19,7)	636,25 (512,45; 834,76) p=0,065	638,44 (513,46; 833,17)
Уровень интеллекта	СИ (n=26)	21,15 (14,8; 27,5) p=0,475	21,01 (14,9; 26,4)	733,9 (634,87; 855,39) p=0,057	735,26 (638,22; 857,43)
	УО (n=20)	14,35 (8,45; 18,45) p=0,619	14,45 (9,6; 17,75)	589,95 (463,91; 729,5) p=0,001	593,72 (465,47; 734,24)
ПРГМ	ПРГМ+ (n=4)	16,6 (11,6; 21,6) p=0,958	16,62 (12,0; 21,25)	638,94 (533,73; 744,16) p=0,144	642,77 (540,16; 745,38)
	ПРГМ- (n=42)	18,34 (10,5; 26,3) p=0,767	18,3 (10,6; 26,1)	674,39 (532,67; 845,45) p=0,001	676,67 (535,27; 846,35)

Примечание: p – достоверность различий показателей в сравнении со значениями до лечения соответствующих групп

Уровень нейротрофина BDNF достоверно увеличился в ОГ, при тяжелой степени тяжести ($p = 0,001$; $p = 0,002$ соответственно), в группах со сниженным интеллектом и без пороков развития головного мозга ($p = 0,001$), (таблица 5.26).

При исходно сниженных показателях шаперона Hsp27 после проведенного комплекса достоверно повысились показатели в группах с тяжелой степенью РАС, с выраженной гиперактивностью, нервозностью, фобиями ($p = 0,031$; $p = 0,004$ соответственно). Уровень Hsp70 достоверно повысился только в группе детей с аномалиями развития головного мозга ($p = 0,048$), (таблица 5.27).

Таким образом, применение в СКЛ курса лечебного плавания не оказывало влияния на положительную динамику нейротрансмиттеров. Ни один из изученных показателей достоверно не изменился, что свидетельствовало об отсутствии реализации нейромодуляторных дисфункций. Не выявлено, также динамики нейротрофина NGF, однако, уровень BDNF значимо повысился во многих группах и при хорошей положительной динамике шаперона Hsp27 положительные сдвиги в снижении измененных двигательных реакций и повышении концентрации внимания осуществлялось не за счет улучшения нейромедиаторной и нейромодуляторной активностей, а за счет стимулирующего нейротрофического и стресс-лимитирующего действия лечебного плавания.

Исходно повышенные показатели белка S100B достоверно снизились после проведенного комплекса лечения почти во всех группах, исключение составила группа детей с наличием ПРГМ (таблица 5.28).

Показатели протеина S100B значимо уменьшились в ОГ, при средней и тяжелой степени тяжести, без гиперактивности и с выраженной двигательной активностью, фобиями, аффективными реакциями, с сохранным интеллектом и с умственной отсталостью ($p = 0,001$), а также с отсутствием аномалий развития головного мозга ($p = 0,001$).

Таблица 5.27 – Динамика показателей Hsp27 и Hsp70 у детей с расстройствами аутистического спектра III-A группы лечения, Me (Q1; Q3)

Группа/Показатель		Hsp27, нг/мл Me (Q1; Q3)		Hsp70, ммоль/л Me (Q1; Q3)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОГ (n=46)		1,99 (1,4; 2,69) p=0,403	2,01 (1,33; 2,78)	3,89 (2,54; 5,34) p=0,718	3,88 (2,64; 5,26)
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=23)	2,52 (2,05; 2,94) p=0,928	2,53 (1,99; 2,99)	4,95 (4,37; 5,58) p=0,955	4,95 (4,32; 5,53)
	тяжелая степень (n=23)	1,45 (1,06; 1,73) p=0,031	1,49 (1,12; 1,84)	2,82 (2,18; 3,35) p=0,691	2,81 (2,21; 3,38)
Уровень гиперактивн ости	БезГА (n=15)	2,39 (1,86; 2,9) p=0,624	2,35 (1,84; 2,89)	4,41 (3,58; 5,4) p=0,918	4,41 (3,55; 5,5)
	ГА (n=31)	1,79 (1,15; 2,42) p=0,004	1,84 (1,17; 2,43)	3,63 (2,26; 4,96) p=0,726	3,63 (2,25; 4,97)
Уровень интеллекта	СИ (n=26)	2,32 (1,86; 2,9) p=0,555	2,35 (1,84; 2,96)	4,53 (3,75; 5,46) p=0,773	4,54 (3,71; 5,5)
	УО (n=20)	1,55 (1,07; 1,76) p=0,482	1,57 (1,14; 1,84)	3,05 (2,21; 3,46) p=0,406	3,04 (2,22; 3,46)
ПРГМ	ПРГМ+ (n=4)	1,83 (1,06; 2,61) p=0,762	1,85 (1,14; 2,56)	3,69 (2,22; 5,16) p=0,048	3,72 (2,25; 5,19)
	ПРГМ- (n=42)	2,0 (1,53; 2,69) p=0,43	2,02 (1,46; 2,83)	3,91 (2,64; 5,34) p=0,586	3,9 (2,66; 5,26)

Примечание: p – достоверность различий показателей в сравнении со значениями до лечения соответствующих групп

После проведенного СКЛ с применением лечебного плавания выявлено повышение достоверных положительных средних корреляционных связей между нейротрофином BDNF и шапероном Hsp27 ($r = 0,693$; $p = 0,026$), что указывало на повышение нейротрофических и нейропротективных механизмов за счет усиления дополнительных механизмов защиты и улучшения функции стресс-лимитирующей системы. Также, усиление умеренных обратных связей между нейротрофином BDNF

и белком S100B ($r = - 0,393$; $p = 0,019$), указывало на повышение влияния нейротрофинов, что значительно улучшало состояние астроцитарной глии и повышало нейропротективные, антиапоптотические свойства нервной системы, нормализовывало функцию гематоэнцефалического барьера.

Таблица 5.28 – Динамика показателей S100B у детей с расстройствами аутистического спектра III-A группы лечения, Me (Q1; Q3)

Группа/Показатель		S100B, нг/мл Me (Q1; Q3)	
		До лечения	После лечения
ОГ (n=46)		197,52 (154,58; 212,54) p=0,001	193,42 (158,38; 208,54)
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=23)	165,63 (115,76; 205,23) p=0,001	161,91 (115,37; 200,64)
	тяжелая степень (n=23)	229,41 (179,67; 257,98) p=0,001	224,93 (179,35; 235,74)
Уровень гиперактивности	БезГА (n=15)	167,66 (121,54; 204,54) p=0,001	164,51 (120,95; 200,05)
	ГА (n=31)	211,96 (176,54; 232,65) p=0,001	207,41 (172,28; 225,43)
Уровень интеллекта	СИ (n=26)	189,29 (127,85; 206,56) p=0,001	185,24 (122,37; 201,28)
	УО (n=20)	208,22 (176,48; 228,66) p=0,001	204,05 (170,54; 224,1)
ПРГМ	ПРГМ+ (n=4)	300,08 (211,9; 388,26) p=0,156	292,36 (204,36; 380,37)
	ПРГМ- (n=42)	187,75 (154,58; 208,56) p=0,001	184,0 (158,38; 205,36)

Примечание: p – достоверность различий показателей в сравнении со значениями до лечения соответствующих групп

Таким образом, положительная достоверная динамика биохимических показателей в комплексе СКЛ с применением лечебного плавания касалась небольшого числа показателей. Значимо изменились уровни нейротрофина BDNF, шаперона Hsp27 и белка S100B, а показатели серотонина, ГАВА, β -эндорфина, окситоцина, нейротрофина NGF, шаперона Hsp70 оставались без динамики.

Клинические изменения затрагивали сферы владения телом, имитации, использовании объектов, визуальной реакции, уровне активности, адаптации к изменениям, уровне интеллектуального отклика.

Таким образом, включение в СКЛ курса лечебного плавания оказывало на патогенетические механизмы умеренное нейропротективное, нейротрофическое, антиапоптотическое действия, улучшение и ослабление дисбаланса между стресс-реализующими и стресс-лимитирующими функциями, клинически проявляясь в средней эффективности при повышенной двигательной активности, нервозности, стереотипиях, улучшении когнитивных функций и концентрации внимания.

5.3.2 Оценка эффективности лечебного плавания с элементами погружений и занывивания у детей с расстройствами аутистического спектра

В группу III-Б включены 47 детей с РАС от 6 до 12 лет (средний возраст: $8,65 \pm 2,49$ года). Средняя степень тяжести заболевания была у 21 (44,7%) ребенка и тяжелая - у 26 (55,3%) пациентов. Без выраженных симптомов гиперактивности было 16 (34%) детей, чрезмерная двигательная активность - у 31 ребенка (66%), сохраннный интеллект отмечался у 24 детей (51,1%) и умственная отсталость - у 23 (48,9%) больных, отсутствие аномалий развития головного мозга отмечалось у 38 (80,9%) детей и наличие пороков развития мозга - у 9 (19,1%) детей. Балльная оценка клинических показателей по шкале CARS у детей III-Б группы представлена в таблице 5.29, таблице 5.30.

У детей с РАС с применением в СКЛ курса ЛП с элементами погружений и занывивания положительная динамика клинических изменений отмечалась в ОГ, при средней и тяжелой степенях тяжести в сферах имитации ($p = 0,035$; $p = 0,043$; $p = 0,048$ соответственно), эмоциональной реакции ($p = 0,005$; $p = 0,039$; $p = 0,046$ соответственно), владении телом ($p = 0,034$; $p = 0,042$; $p = 0,004$ соответственно), использовании объектов ($p = 0,036$; $p = 0,046$; $p = 0,026$ соответственно), слуховой

реакции ($p = 0,044$; $p = 0,045$; $p = 0,047$ соответственно), уровне и степени интеллектуального отклика ($p = 0,026$; $p = 0,006$; $p = 0,037$ соответственно), боязни и нервозности ($p = 0,042$; $p = 0,006$; $p = 0,036$ соответственно), оценке общего впечатления специалиста ($p = 0,048$; $p = 0,035$; $p = 0,007$ соответственно), общего балла ($p = 0,039$; $p = 0,045$; $p = 0,006$ соответственно).

Таблица 5.29 – Динамика балльной оценки сфер по шкале CARS у детей с расстройствами аутистического спектра III-Б группы лечения, ($M \pm \sigma$)

Сфера по шкале CARS/ Показатель	Баллы по шкале CARS, n=47		Значимость различий, p
	До лечения	После лечения	
Взаимоотношения с людьми	2,71±0,76	2,67±0,74	p=0,063
Имитация	2,88±0,79	2,76±0,77	p=0,033
Эмоциональная реакция	2,76±0,71	2,63±0,68	p=0,005
Владение телом	2,82±0,67	2,7±0,64	p=0,034
Использование объектов	2,75±0,72	2,66±0,68	p=0,036
Адаптация к изменениям	2,95±0,73	2,81±0,74	p=0,034
Визуальная реакция	2,93±0,71	2,75±0,73	p=0,002
Слуховая реакция	2,74±0,61	2,62±0,65	p=0,044
Вкус, запах и реакция на прикосновение и осязания, их использование	2,47±0,64	2,44±0,61	p=0,295
Боязнь или нервозность	2,85±0,64	2,78±0,62	p=0,042
Вербальная коммуникация	2,81±0,74	2,77±0,75	p=0,176
Невербальная коммуникация	2,74±0,69	2,64±0,63	p=0,043
Уровень активности	2,87±0,75	2,72±0,73	p=0,016
Уровень и степень интеллектуального отклика	3,09±0,81	2,85±0,83	p=0,026
Оценка общего впечатления клинициста	3,24±0,85	2,43±0,81	p=0,048
Общий балл	2,84±0,83	2,68±0,81	p=0,039

Примечание: p – достоверность значений показателей в сравнении со значениями до лечения соответствующих групп

Положительная динамика в ОГ и при средней степени тяжести отмечалась в сферах адаптации к изменяющимся условиям ($p = 0,034$; $p = 0,042$ соответственно), а в ОГ и при тяжелой степени тяжести положительная динамика наблюдалась в сферах невербальной коммуникации ($p = 0,043$; $p = 0,035$ соответственно) и уровне активности ($p = 0,016$; $p = 0,007$ соответственно). Таким образом, курс ЛП с элементами погружений и занывивания был эффективен в отношении повышения

концентрации внимания, понимания и запоминания инструкций, их выполнения, что подтверждалось улучшением многих сенсорных реакций и снижало хаотичную двигательную активность, неадекватное использование объектов. Однако, курс АФ не имел столь выраженного воздействия на симптомы привязанности, социализации, взаимоотношении с близкими и окружающими, вербальной коммуникации.

Таблица 5.30 – Динамика балльной оценки сфер по шкале CARS средней и тяжелой степени у детей III-Б группы лечения, ($M \pm \sigma$)

Сфера по шкале CARS/ Показатель	Баллы по шкале CARS ($M \pm \sigma$)			
	Средняя степень (n=21)		Тяжелая степень (n=26)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Взаимоотношения с людьми	1,92±0,38	1,89±0,36	3,39±0,62	3,36±0,65
Имитация	2,15±0,42*	2,07±0,36	3,47±0,44*	3,34±0,42
Эмоциональная реакция	2,11±0,35*	2,02±0,27	3,35±0,46*	3,24±0,41
Владение телом	2,35±0,33*	2,24±0,31	3,29±0,45**	3,13±0,42
Использование объектов	2,05±0,31*	2,0±0,29	3,35±0,31*	3,23±0,33
Адаптация к изменениям	2,55±0,64*	2,42±0,61	3,19±0,65	3,12±0,59
Визуальная реакция	2,26±0,34**	2,08±0,35	3,58±0,33*	3,39±0,46
Слуховая реакция	2,26±0,32*	2,13±0,33	3,27±0,46*	3,12±0,47
Вкус, запах и реакция на прикосновение и осязания, их использование	1,95±0,41	1,92±0,39	2,95±0,43	2,91±0,42
Боязнь или нервозность	2,31±0,34**	2,19±0,33	3,46±0,35*	3,34±0,32
Вербальная коммуникация	2,24±0,35	2,18±0,32	3,35±0,54	3,28±0,65
Невербальная коммуникация	2,16±0,38*	2,12±0,35	3,35±0,42*	3,22±0,41
Уровень активности	2,19±0,28	2,11±0,15	3,48±0,37**	3,31±0,32
Уровень и степень интеллектуального отклика	2,27±0,35**	2,18±0,32	3,69±0,34	3,55±0,37
Оценка общего впечатления клинициста	2,28±0,46*	2,16±0,42	3,88±0,31**	3,67±0,34
Общий балл	2,2±0,44*	2,11±0,42	3,41±0,34*	3,07±0,34

Примечание: Уровень значимости между группами показателей в сравнении со значениями до лечения соответствующих групп

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

В процессе СКЛ у детей с РАС III-Б группы уровень серотонина и ГАВА достоверно повысился почти во всех группах (таблица 5.31). Так, показатели серотонина достоверно увеличились в ОГ, при тяжелой степени тяжести, при

выраженной гиперактивности ($p = 0,001$), с сохранным интеллектом и умственной отсталостью ($p = 0,043$; $p = 0,001$ соответственно), при наличии и отсутствии аномалий развития головного мозга ($p = 0,011$; $p=0,003$ соответственно).

Таблица 5.31 – Динамика показателей серотонина и ГАВА у детей с расстройствами аутистического спектра III-Б группы лечения, Me (Q1; Q3)

Группа/Показатель		Серотонин, нг/мл Me (Q1; Q3)		ГАВА, ммоль/л Me (Q1; Q3)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОГ (n=47)		292,49 (190,3; 385,5) $p=0,001$	295,26 (195,26; 380,76)	0,35 (0,03; 0,86) $p=0,0003$	0,38 (0,04; 0,9)
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=21)	377,9 (346,5; 406,5) $p=0,232$	378,95 (346,78; 408,45)	0,68 (0,35; 0,96) $p=0,005$	0,73 (0,47; 1,06)
	тяжелая степень (n=26)	223,51 (168,5; 232,7) $p=0,001$	227,66 (176,25; 245,67)	0,08 (0,02; 0,06) $p=0,004$	0,1 (0,03; 0,07)
Уровень гиперактив ности	БезГА (n=16)	347,53 (326,95; 407,0) $p=0,193$	348,94 (330,16; 409,35)	0,71 (0,45; 0,97) $p=0,009$	0,76 (0,61; 1,06)
	ГА (n=31)	264,09 (186,5; 336,4) $p=0,001$	267,56 (188,85; 338,45)	0,17 (0,03; 0,23) $p=0,004$	0,18 (0,04; 0,22)
Уровень интеллекта	СИ (n=24)	349,93 (323,95; 407,0) $p=0,043$	351,72 (324,49; 407,86)	0,51 (0,05; 0,92) $p=0,019$	0,53 (0,06; 0,98)
	УО (n=23)	232,56 (168,5; 325,5) $p=0,001$	236,35 (175,37; 325,46)	0,19 (0,02; 0,35) $p=0,008$	0,22 (0,03; 0,33)
ПРГМ	ПРГМ+ (n=9)	247,3 (185,6; 227,5) $p=0,011$	252,01 (194,76; 227,54)	0,21 (0,04; 0,23) $p=0,098$	0,24 (0,05; 0,22)
	ПРГМ- (n=38)	303,2 (224,5; 385,5) $p=0,003$	305,51 (225,36; 380,76)	0,38 (0,03; 0,86) $p=0,001$	0,41 (0,04; 0,95)

Примечание: p – достоверность различий показателей в сравнении со значениями до лечения соответствующих групп

Показатель ГАВА достоверно увеличился во всех исследуемых группах, исключение составили дети, имеющие аномалии развития головного мозга. Так, его

содержание значимо повысилось в ОГ, при средней и тяжелой степени заболевания ($p = 0,0003$; $p = 0,005$; $p = 0,004$ соответственно), без и с выраженной двигательной активностью ($p = 0,009$; $p = 0,004$ соответственно), сохранным интеллектом и умственной отсталостью ($p = 0,019$; $p = 0,008$ соответственно), отсутствием пороков развития головного мозга ($p = 0,001$). Полученные данные указывают на выраженное воздействие данного курса на стимуляцию синтеза и выброса нейротрансмиттеров, что значительно сказывается на устранении имеющейся дисфункции нейромодуляторов и нейромедиаторов.

Исходно повышенные значения β -эндорфина и сниженные показатели окситоцина имели следующую динамику, представленную в таблице 5.32.

Так, уровень β -эндорфина достоверно снизился в ОГ, при тяжелой степени тяжести, выраженной гиперактивности ($p = 0,004$; $p = 0,007$; $p = 0,002$ соответственно), с СИ и УО ($p = 0,005$; $p = 0,031$ соответственно), наличием и отсутствием аномалий головного мозга ($p = 0,024$; $p = 0,017$ соответственно).

Значения исходно сниженных показателей окситоцина после проведенного комплекса с включением погружений и заныриваний достоверно повысились во всех группах, в исключении детей, имеющих аномалии развития головного мозга. Так, уровень окситоцина значимо повысился в ОГ, при средней и тяжелой степени тяжести ($p = 0,001$; $p = 0,002$; $p = 0,012$ соответственно), без и с выраженной гиперактивностью ($p = 0,034$; $p = 0,001$ соответственно), сохранным интеллектом и умственной отсталостью ($p = 0,001$; $p = 0,048$ соответственно), не имеющих аномалий развития головного мозга ($p = 0,001$), (таблица 5.32).

Показатели ростовых факторов в III-Б группе имели различную динамику. Так, значения NGF достоверно повысились практически во всех группах и только в группах без выраженной гиперактивности и с пороками развития головного мозга значения не имели достоверной разницы в показателях (таблица 5.33). Уровень NGF достоверно повысился в ОГ, при средней и тяжелой степени тяжести заболевания РАС ($p = 0,001$; $p = 0,019$; $p = 0,001$ соответственно), с выраженной гиперактивностью, СИ

и УО ($p = 0,001$; $p = 0,017$; $p = 0,001$ соответственно), не имеющих пороков развития головного мозга ($p = 0,001$).

Таблица 5.32 – Динамика показателей β -эндорфина и окситоцина у детей с расстройствами аутистического спектра III-Б группы лечения, Me (Q1; Q3)

Группа/показатель		β -эндорфин, нг/мл Me (Q1; Q3)		окситоцин, ммоль/л Me (Q1; Q3)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОГ (n=47)		0,32 (0,06; 0,53) $p=0,004$	0,24 (0,05; 0,41)	2,06 (1,26; 2,46) $p=0,001$	2,11 (1,37; 2,48)
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=21)	0,16 (0,03; 0,25) $p=0,176$	0,14 (0,05; 0,22)	2,62 (1,96; 3,12) $p=0,002$	2,68 (2,07; 3,22)
	тяжелая степень (n=26)	0,44 (0,28; 0,64) $p=0,007$	0,31 (0,23; 0,48)	1,6 (1,17; 1,79) $p=0,012$	1,65 (1,21; 1,85)
Уровень гиперактив ности	БезГА (n=16)	0,06 (0,03; 0,1) $p=0,197$	0,07 (0,04; 0,09)	2,68 (1,95; 3,36) $p=0,034$	2,72 (1,98; 3,34)
	ГА (n=31)	0,45±0,21 (0,3; 0,58) $p=0,002$	0,32±0,23 (0,23; 0,47)	1,74±0,73 (1,23; 2,07) $p=0,001$	1,8±0,74 (1,27; 2,15)
Уровень интеллекта	СИ (n=24)	0,24 (0,04; 0,47) $p=0,005$	0,2 (0,05; 0,34)	2,48 (1,74; 3,19) $p=0,001$	2,55 (1,82; 3,24)
	УО (n=23)	0,4 (0,1; 0,64) $p=0,031$	0,28 (0,06; 0,48)	1,61 (1,17; 1,96) $p=0,048$	1,66 (1,25; 1,97)
ПРГМ	ПРГМ+ (n=9)	0,39 (0,26; 0,58) $p=0,024$	0,32 (0,25; 0,41)	1,55 (1,15; 1,74) $p=0,198$	1,59 (1,16; 1,86)
	ПРГМ- (n=38)	0,3 (0,05; 0,53) $p=0,017$	0,22 (0,05; 0,37)	2,18 (1,47; 2,57) $p=0,001$	2,23 (1,55; 2,65)

Примечание: p – достоверность различий показателей в сравнении со значениями до лечения соответствующих групп

Уровень нейротрофина BDNF достоверно не изменился ни в одной из исследованных групп, (таблица 5.33), демонстрируя ригидность данного нейротрофина к данному комплексу.

Таблица 5.33 – Динамика показателей NGF и BDNF у детей с расстройствами аутистического спектра III-Б группы лечения, Me (Q1; Q3)

Группа/Показатель		NGF, пг/мл Me (Q1; Q3)		BDNF, пг/мл Me (Q1; Q3)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОГ (n=47)		15,09 (9,5; 20,4) p=0,001	15,85 (10,2; 21,7)	572,3 (436,02; 702,34) p=0,505	569,67 (442,6; 695,4)
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=21)	19,51 (16,7; 22,5) p=0,019	20,27 (16,5; 25,3)	688,73 (583,48; 751,27) p=0,056	673,96 (588,3; 755,3)
	тяжелая степень (n=26)	11,52 (7,8; 12,5) p=0,001	12,28 (8,6; 14,2)	478,27 (392,76; 536,12) p=0,064	485,44 (406,3; 533,7)
Уровень гиперактивности	БезГА (n=16)	19,58 (14,45; 23,55) p=0,054	20,27 (14,1; 25,55)	689,25 (588,85; 781,86) p=0,056	673,55 (595,25; 757,85)
	ГА (n=31)	12,78 (8,2; 17,4) p=0,001	13,56 (9,7; 16,4)	511,94 (423,03; 579,22) p=0,319	516,06 (427,3; 568,5)
Уровень интеллекта	СИ (n=24)	18,6 (14,55; 22,05) p=0,017	19,28 (14,8; 24,0)	652,95 (544,26; 742,95) p=0,291	646,86 (553,3; 743,7)
	УО (n=23)	11,44 (7,9; 11,5) p=0,001	12,27 (8,6; 12,8)	488,15 (392,76; 537,28) p=0,861	489,12 (406,3; 542,8)
ПРГМ	ПРГМ+ (n=9)	12,52 (7,8; 16,4) p=0,2	13,18 (8,5; 115,4)	455,12 (378,12; 472,36) p=0,063	462,36 (389,6; 485,3)
	ПРГМ- (n=38)	15,7 (9,7; 20,6) p=0,001	16,48 (10,3; 22,1)	600,06 (507,35; 734,56) p=0,299	595,09 (509,4; 725,4)

Примечание: p – достоверность различий показателей в сравнении со значениями до лечения соответствующих групп

Показатели шаперона Hsp27 после проведенного комплекса достоверно повысились во всех исследуемых группах, и только в группе детей с сохранным интеллектом не было выявлено значимых изменений (таблица 5.34).

Значения Hsp27 значимо повысились в ОГ, при средней и тяжелой степени тяжести (p = 0,001; p = 0,0034; p = 0,001 соответственно), без и с выраженной гиперактивностью, умственной отсталостью (p = 0,015; p = 0,033; p = 0,001

соответственно), без и с аномалиями развития головного мозга ($p = 0,001$, $p = 0,002$, соответственно).

Таблица 5.34 – Динамика показателей Hsp27 и Hsp70 у детей с расстройствами аутистического спектра III-Б группы лечения, Me (Q1; Q3)

Группа/Показатель		Hsp27, нг/мл Me (Q1; Q3)		Hsp70, ммоль/л Me (Q1; Q3)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОГ (n=47)		1,95 (1,27; 2,76) p=0,001	2,05 (1,36; 2,76)	3,14 (2,05; 4,38) p=0,001	3,25 (2,26; 4,33)
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=21)	2,58 (2,57; 2,84) p=0,0034	2,66 (2,56; 2,96)	4,16 (3,05; 4,96) p=0,17	4,21 (3,15; 4,99)
	тяжелая степень (n=26)	1,44 (1,17; 1,58) p=0,001	1,55 (1,26; 1,68)	2,32 (1,53; 2,78) p=0,001	2,47 (1,76; 2,95)
Уровень гиперактивн ости	БезГА (n=16)	2,48 (2,57; 2,83) p=0,015	2,57 (2,55; 2,96)	4,14 (3,01; 5,3) p=0,413	4,18 (3,06; 5,29)
	ГА (n=31)	1,68 (1,19; 2,18) p=0,033	1,78 (1,35; 2,25)	2,63 (1,58; 3,12) p=0,001	2,77 (1,86; 3,27)
Уровень интеллекта	СИ (n=24)	2,39 (1,97; 2,82) p=0,555	2,45 (1,96; 2,89)	3,73 (2,63; 4,96) p=0,291	3,77 (2,7; 4,98)
	УО (n=23)	1,49 (1,14; 1,78) p=0,001	1,62 (1,26; 1,96)	2,53 (1,75; 3,06) p=0,001	2,7 (1,86; 3,15)
ПРГМ	ПРГМ+ (n=9)	1,53 (1,17; 1,29) p=0,002	1,65 (1,27; 1,45)	2,9 (1,48; 4,23) p=0,034	3,01 (1,74; 4,33)
	ПРГМ- (n=38)	2,05 (1,42; 2,76) p=0,001	2,14 (1,63; 2,76)	3,2 (2,19; 4,28) p=0,001	3,3 (2,54; 4,05)

Примечание: p – достоверность различий показателей в сравнении со значениями до лечения соответствующих групп

Уровень Hsp70 достоверно повысился в ОГ группе, при тяжелой степени РАС, при выраженной гиперактивности и сниженном интеллекте ($p = 0,001$), а также, в

группах с наличием и без пороков развития головного мозга ($p = 0,034$; $p = 0,001$ соответственно), (таблица 5.34).

Исходно повышенные показатели S100B достоверно снизились после проведенного комплекса лечения во всех группах, а исключение составила группа детей с РАС с выраженной гиперактивностью (таблица 5.35).

Таблица 5.35 – Динамика показателей S100B у детей с расстройствами аутистического спектра III-Б группы лечения, Me (Q1; Q3)

Группа/показатель		S100B, нг/мл Me (Q1; Q3)	
		До лечения	После лечения
ОГ (n=47)		212,32 (115,76; 258,35) p=0,001	209,57 (113,2; 254,7)
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=21)	157,33 (107,63; 178,44) p=0,015	155,15 (107,3; 176,4)
	тяжелая степень (n=26)	256,73 (205,34; 355,89) p=0,017	253,52 (200,8; 345,2)
Уровень гиперактивности	БезГА (n=16)	158,05 (107,56; 187,56) p=0,353	156,86 (106,85; 188,95)
	ГА (n=31)	240,33 (178,44; 278,56) p=0,001	236,77 (176,4; 255,4)
Уровень интеллекта	СИ (n=24)	197,95 (110,49; 238,15) p=0,024	195,8 (110,15; 239,35)
	УО (n=23)	227,31 (127,09; 278,56) p=0,017	223,94 (122,2; 255,4)
ПРГМ	ПРГМ+ (n=9)	368,92 (360,95; 385,12) p=0,02	363,63 (360,2; 385,2)
	ПРГМ- (n=38)	175,23 (112,54; 232,18) p=0,015	173,08 (112,5; 226,7)

Примечание: p – достоверность различий показателей в сравнении со значениями до лечения соответствующих групп

Уровень белка S100B значимо снизился в ОГ, при средней и тяжелой степени тяжести ($p = 0,001$; $p = 0,015$; $p = 0,017$ соответственно), с гиперактивностью, сохранным интеллектом и умственной отсталостью ($p = 0,001$; $p = 0,024$; $p = 0,017$ соответственно), наличием и без пороков развития мозга ($p = 0,002$; $p = 0,015$ соответственно), (таблица 5.35).

После проведенного СКЛ с применением ЛП с элементами погружений и занывивания отмечалось усиление достоверных средних положительных корреляционных связей между серотонином и шаперонами Hsp27 и Hsp70 ($r = 0,608$, $p = 0,027$; $r = 0,543$, $p = 0,0019$), GABA и шаперонами Hsp27 и Hsp70 ($r = 0,635$, $p = 0,036$; $r = 0,611$, $p = 0,027$), указывая на влияние данного комплекса на дисбаланс нейротрансмиттеров, способствуя снижению дисфункции между нейромодуляторами и стресс-лимитирующими факторами. Также, установлено повышение умеренной положительной связи между серотонином и GABA ($r = 0,501$, $p = 0,006$), умеренной отрицательной связи между GABA и β -эндорфином ($r = 0,422$, $p = 0,063$), что свидетельствовало об улучшении межмодуляторных взаимодействий, ноотропной, нейропротективной и стресс-регулирующей активности. Повышение положительных средних корреляционных связей между нейротрофином NGF и нейромедиатором GABA и нейромодулятором серотонином ($r = 0,621$, $p = 0,005$; $r = 0,506$, $p = 0,017$), демонстрирует повышение нейротрофических и нейромодуляторных механизмов за счет усиления анаболической активности нейронов. Также, усиление умеренных обратных связей между нейротрофином NGF и белком S100B ($r = -0,333$, $p = 0,045$), указывало на повышение влияния нейротрофинов на антиапоптотические свойства нервной системы и нормализацию функции гематоэнцефалического барьера. Несмотря на значительную динамику уровня окситоцина, существенных корреляционных изменений с изучаемыми показателями не выявлено, что подтверждается отсутствием положительных сдвигов в отношении симптомов социализации, взаимоотношении с окружающими и близкими.

Таким образом, применение в СКЛ курса ЛП с элементами погружений и занывивания оказывало выраженное положительное действие на клинко-лабораторные показатели. Выявлена достоверная положительная динамика уровня серотонина, GABA, окситоцина, β -эндорфина, шаперонов Hsp27 и Hsp70, нейротрофина NGF и белка S100B практически во всех группах, тем самым, проявляя интенсивное стимулирующее действие на нейромодуляторную и нейромедиаторную

активность, оказывая нейропротективное, антиапоптотическое, стресс-лимитирующее, ноотропное действия. Положительная динамика биохимических показателей коррелировала с улучшением клинических данных, оказывая максимальный эффект в сферах имитации, владении телом, эмоциональной реакции, боязни или нервозности, использовании предметов, игрушек, уровне и степени интеллектуального отклика, адаптации к изменениям, слуховой реакции, использовании объектов и невербальной коммуникации.

Таким образом, включение в СКЛ данного курса ЛП оказывало максимально выраженный эффект при гиперактивности, агрессии, фобиях, аутоагрессии, аффективных состояниях, стереотипиях, эхолалиях, заикливании на предметах и деталях, оказывало интенсивное воздействие на когнитивные функции, повышение адаптации к изменениям, и слабое воздействие в улучшении коммуникации и социализации.

5.4. Оценка эффективности иппотерапии у детей с расстройствами аутистического спектра

В IV группу с применением в СКЛ курса иппотерапии были включены 44 ребенка с РАС от 6 до 13 лет (средний возраст - $7,73 \pm 0,35$ года). Средняя степень заболевания выявлена у 26 (59%) детей и тяжелая - у 18 (41%) пациентов. Без выраженных симптомов гиперактивности, агрессии было 28 (63,6%) детей, аффективные состояния, чрезмерная двигательная активность - у 16 пациентов (36,4%), сохранный интеллект отмечался у 27 детей (61,4%) и умственная отсталость – у 17 (38,6%) больных, отсутствие аномалий развития мозга, по результатам МРТ, отмечалось у 37 (84%) детей и наличие пороков развития ЦНС – у 7 (16%) пациентов.

Балльная оценка основных клинических показателей по шкале CARS у детей с РАС IV группы представлена в таблице 5.36, таблице 5.37.

Таблица 5.36 – Динамика балльной оценки сфер по шкале CARS у детей с расстройствами аутистического спектра IV группы лечения, ($M \pm \sigma$)

Сфера по шкале CARS/ Показатель	Баллы по шкале CARS, n=44		Значимость различий, p
	До лечения	После лечения	
Взаимоотношения с людьми	2,84±0,78	2,61±0,73	p=0,002
Имитация	2,81±0,82	2,77±0,85	p=0,141
Эмоциональная реакция	2,78±0,72	2,63±0,71	p=0,003
Владение телом	2,75±0,64	2,64±0,61	p=0,035
Использование объектов	2,75±0,75	2,69±0,77	p=0,078
Адаптация к изменениям	2,93±0,74	2,81±0,71	p=0,041
Визуальная реакция	2,91±0,75	2,8±0,72	p=0,042
Слуховая реакция	2,75±0,66	2,72±0,64	p=0,075
Вкус, запах и реакция на прикосновение и осязания, их использование	2,48±0,65	2,33±0,61	p=0,046
Боязнь или нервозность	2,85±0,64	2,82±0,65	p=0,276
Вербальная коммуникация	2,85±0,76	2,75±0,73	p=0,042
Невербальная коммуникация	2,76±0,77	2,66±0,68	p=0,095
Уровень активности	2,85±0,74	2,71±0,75	p=0,046
Уровень и степень интеллектуального отклика	3,05±0,84	2,87±0,82	p=0,045
Оценка общего впечатления клинициста	3,18±0,85	3,01±0,81	p=0,046
Общий балл	2,86±0,74	2,72±0,76	p=0,048

Примечание: p – достоверность значений показателей в сравнении со значениями до лечения соответствующих групп

У детей с РАС с включением в комплекс СКЛ курса иппотерапии положительная динамика отмечалась в ОГ, при средней и тяжелой степенях заболевания в сферах взаимоотношения с людьми ($p = 0,002$; $p = 0,034$; $p = 0,048$ соответственно), эмоциональной реакции ($p = 0,003$; $p = 0,029$; $p = 0,045$ соответственно), владении телом ($p = 0,035$; $p = 0,042$; $p = 0,018$ соответственно), адаптации к изменениям ($p = 0,041$; $p = 0,037$; $p = 0,042$ соответственно), визуальной реакции ($p = 0,042$; $p = 0,004$; $p = 0,036$ соответственно), улучшении реакции вкуса, запаха, осязания, на прикосновение ($p = 0,046$; $p = 0,037$; $p = 0,006$ соответственно), уровне активности ($p = 0,046$; $p = 0,044$; $p = 0,037$ соответственно) уровне и степени интеллектуального отклика ($p = 0,045$; $p = 0,007$; $p = 0,048$ соответственно). Положительная динамика в ОГ и при средней степени тяжести отмечалась в сфере

вербальной коммуникации ($p = 0,042$; $p = 0,047$ соответственно), а при тяжелой степени в сферах боязнь или нервозность ($p = 0,049$).

Таблица 5.37 – Динамика балльной оценки сфер по шкале CARS средней и тяжелой степени у детей IV группы лечения, ($M \pm \sigma$)

Сфера по шкале CARS/ Показатель	Баллы по шкале CARS ($M \pm \sigma$)			
	Средняя степень (n=26)		Тяжелая степень (n=18)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Взаимоотношения с людьми	2,25±0,37*	1,94±0,32	3,37±0,62*	3,25±0,61
Имитация	2,15±0,43	2,11±0,46	3,41±0,52	3,36±0,55
Эмоциональная реакция	2,07±0,23*	1,93±0,22	3,35±0,44*	3,22±0,46
Владение телом	2,14±0,35*	2,01±0,33	3,29±0,44*	3,17±0,42
Использование объектов	2,17±0,36	2,09±0,35	3,38±0,34	3,29±0,36
Адаптация к изменениям	2,46±0,63*	2,32±0,62	3,37±0,61*	3,22±0,54
Визуальная реакция	2,24±0,33**	2,13±0,31	3,49±0,35*	3,34±0,43
Слуховая реакция	2,23±0,34	2,19±0,35	3,27±0,45	3,22±0,44
Вкус, запах и реакция на прикосновение и осязания, их использование	1,98±0,44*	1,87±0,35	2,95±0,43**	2,81±0,42
Боязнь или нервозность	2,24±0,35*	2,21±0,34	3,42±0,33*	3,35±0,31
Вербальная коммуникация	2,24±0,33*	2,13±0,32	3,38±0,56	3,34±0,62
Невербальная коммуникация	2,26±0,35	2,25±0,36	3,28±0,42*	3,05±0,36
Уровень активности	2,28±0,25*	2,09±0,21	3,46±0,42*	3,35±0,41
Уровень и степень интеллектуального отклика	2,27±0,36**	2,15±0,33	3,69±0,47*	3,51±0,44
Оценка общего впечатления клинициста	2,32±0,42*	2,24±0,35	3,96±0,33*	3,69±0,34
Общий балл	2,22±0,43*	2,11±0,36	3,41±0,35*	3,34±0,31

Примечание: Уровень значимости между группами показателей в сравнении со значениями до лечения * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Таким образом, при СКЛ с применением курса ИТ максимально выраженный эффект был в улучшении многих клинических проявлений. Так, значительно оптимизировалось взаимоотношение с окружающими и близкими, нормализовалось большинство сенсорных реакций, включая осязание, тактильные и вкусовые функции, эмоциональные и адаптационные реакции, улучшение интеллектуального развития, понимание обращенной речи, выполнение просьб.

В процессе СКЛ у детей с РАС IV группы уровень серотонина достоверно повысился почти во всех группах, кроме детей с наличием аномалий развития головного мозга, (таблица 5.38).

Таблица 5.38 – Динамика показателей серотонина и ГАВА у детей с расстройствами аутистического спектра IV группы лечения, Me (Q1; Q3)

Группа/показатель		Серотонин, нг/мл		ГАВА, ммоль/л	
		Me (Q1; Q3)		Me (Q1; Q3)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОГ (n=44)		320,62 (297,75; 401,3) p=0,001	338,56 (302,25; 407,55)	0,57 (0,06; 0,92) p=0,423	0,58 (0,08; 0,99)
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=26)	359,52 (322,4; 403,5) p=0,001	373,63 (334,5; 425,3)	0,76 (0,68; 0,96) p=0,883	0,76 (0,55; 1,05)
	тяжелая степень (n=18)	264,43 (148,7; 376,5) p=0,012	287,91 (196,1; 388,5)	0,29 (0,04; 0,57) p=0,15	0,3 (0,05; 0,56)
Уровень гиперактив ности	БезГА (n=28)	317,25 (242,05; 403,0) p=0,001	337,57 (290,2; 412,45)	0,63 (0,3; 0,95) p=0,408	0,64 (0,32; 1,02)
	ГА (n=16)	326,53 (300,15; 387,55) p=0,001	340,29 (305,9; 398,0)	0,46 (0,04; 0,79) p=0,836	0,47 (0,06; 0,75)
Уровень интеллекта	СИ (n=27)	363,96 (324,5; 406,6) p=0,001	377,72 (334,5; 427,2)	0,77 (0,67; 0,96) p=0,926	0,77 (0,56; 1,05)
	УО (n=17)	251,79 (148,7; 354,7) p=0,012	276,37 (196,1; 366,2)	0,25 (0,04; 0,35) p=0,036	0,27 (0,05; 0,35)
ПРГМ	ПРГМ+ (n=7)	255,87 (124,3; 324,5) p=0,12	293,08 (248,6; 334,5)	0,29 (0,01; 0,95) p=0,072	0,33 (0,05; 0,99)
	ПРГМ- (n=37)	332,87 (305,4; 402,5) p=0,001	347,17 (317,6; 417,3)	0,62 (0,35; 0,89) p=0,76	0,62 (0,33; 0,99)

Примечание: p – достоверность различий показателей в сравнении со значениями до лечения соответствующих групп

Так, показатели нейромодулятора значительно повысились в ОГ, при средней и тяжелой степенях тяжести (p = 0,001; p = 0,001; p = 0,012 соответственно), без ГА и

ГА ($p = 0,001$), с СИ и УО ($p = 0,001$; $p = 0,012$ соответственно), не имеющих аномалий развития головного мозга ($p = 0,001$).

Уровень ГАВА достоверно увеличился только в группе со сниженным интеллектом ($p=0,036$), (таблица 5.38), демонстрируя выраженное влияние иппотерапии на нейромодулятор серотонин и очень слабое воздействие в отношении нейромедиатора ГАВА. Полученные данные указывают на возможность устранения нейромодуляторных дисфункций за счет усиления синтеза серотонина и недостаточное действие на повышение ингибирующего влияния ГАВА, что не способствует устранению многих гиперактивных двигательных реакций и фобий.

Исходно повышенные значения β -эндорфина имели тенденцию к повышению почти во всех группах и достоверно увеличились при средней степени тяжести заболевания ($p = 0,004$) и у детей с сохранным интеллектом ($p = 0,033$), (таблица 5.39).

Значения исходно сниженных показателей окситоцина после проведенного комплекса с ИТ достоверно повысились во всех группах (таблица 5.39). Так, его уровень значимо увеличился в ОГ, при средней и тяжелой степенях тяжести заболевания ($p = 0,001$), без ГА и ГА ($p = 0,001$; $p = 0,021$ соответственно), с сохранным интеллектом и умственной отсталостью ($p = 0,001$), наличием и отсутствием аномалий развития головного мозга ($p = 0,037$; $p = 0,001$ соответственно), что отражалось на улучшении общения детей с близкими и окружающими, повышении контактности детей, они стали больше использовать прямое зрение, взгляд «глаза в глаза», нормализовались либо снижались неадекватные сенсорные реакции, особенно, довольно ригидные тактильные, осязательные, вкусовые, обонятельные.

Таблица 5.39 – Динамика показателей β -эндорфина и окситоцина у детей с расстройствами аутистического спектра IV группы лечения, Me (Q1; Q3)

Группа/показатель		β -эндорфин, нг/мл Me (Q1; Q3)		окситоцин, ммоль/л Me (Q1; Q3)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОГ (n=44)		0,21 (0,06; 0,36) p=0,073	0,23 (0,07; 0,37)	2,38 (1,5; 3,06) p=0,001	2,49 (1,6; 3,09)
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=26)	0,17 (0,06; 0,32) p=0,004	0,18 (0,07; 0,33)	2,87 (2,19; 3,76) p=0,001	2,99 (2,36; 3,96)
	тяжелая степень (n=18)	0,28 (0,12; 0,42) p=0,302	0,31 (0,15; 0,47)	1,66 (1,27; 1,97) p=0,001	1,77 (1,37; 1,99)
Уровень гиперактив ности	БезГА (n=28)	0,15 (0,06; 0,19) p=0,065	0,18 (0,07; 0,23)	2,36 (1,61; 2,9) p=0,001	2,49 (1,71; 2,97)
	ГА (n=16)	0,33 (0,15; 0,44) p=0,892	0,33 (0,17; 0,46)	2,4 (1,49; 3,45) p=0,021	2,49 (1,55; 3,53)
Уровень интеллекта	СИ (n=27)	0,19 (0,06; 0,36) p=0,033	0,2 (0,07; 0,35)	2,89 (2,19; 3,76) p=0,001	2,99 (2,36; 3,96)
	УО (n=17)	0,26 (0,1; 0,36) p=0,231	0,29 (0,12; 0,47)	1,56 (1,27; 1,76) p=0,001	1,69 (1,37; 1,87)
ПРГМ	ПРГМ+ (n=7)	0,29 (0,14; 0,64) p=0,874	0,29 (0,17; 0,57)	1,82 (1,15; 2,07) p=0,037	1,95 (1,35; 2,35)
	ПРГМ- (n=37)	0,2 (0,06; 0,36) p=0,057	0,22 (0,07; 0,35)	2,48 (1,76; 3,07) p=0,001	2,59 (1,87; 3,1)

Примечание: p – достоверность различий показателей в сравнении со значениями до лечения соответствующих групп.

Показатели ростовых факторов в IV группе имели однонаправленную и выраженную положительную динамику. Так, значения NGF и BDNF достоверно повысились практически во всех группах и только показатели BDNF в группе с СИ имели только тенденцию к повышению (таблица 5.40). Так, NGF и BDNF значимо увеличились в ОГ ($p = 0,001$), при средней ($p = 0,001$; $p = 0,002$ соответственно) и тяжелой степени тяжести ($p = 0,001$), с умственной отсталостью ($p = 0,001$), с

наличием ($p = 0,001$; $p = 0,002$ соответственно) и отсутствием пороков развития головного мозга ($p = 0,001$), а также, только NGF у детей с сохранным интеллектом ($p = 0,001$), что демонстрировало выраженное нейропротективное действие ишпотерапии.

Таблица 5.40 – Динамика показателей NGF и BDNF у детей с расстройствами аутистического спектра IV группы лечения, Me (Q1; Q3)

Группа/показатель		NGF, пг/мл Me (Q1; Q3)		BDNF, пг/мл Me (Q1; Q3)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОГ (n=44)		16,52 (9,65; 20,65) $p=0,001$	18,34 (11,15; 22,85)	667,08 (524,01; 833,51) $p=0,001$	682,34 (537,83; 841,29)
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=26)	20,23 (15,8; 26,5) $p=0,001$	22,05 (17,6; 27,8)	775,59 (702,12; 876,34) $p=0,002$	790,66 (731,28; 899,34)
	тяжелая степень (n=18)	11,16 (7,5; 15,3) $p=0,001$	12,99 (9,5; 17,9)	510,33 (401,23; 573,06) $p=0,001$	525,88 (419,86; 588,35)
Уровень гиперактив ности	БезГА (n=28)	17,2 (10,65; 22,5) $p=0,001$	19,03 (13,05; 25,25)	701,44 (537,79; 848,0) $p=0,0017$	716,13 (538,22; 878,11)
	ГА (n=16)	15,34 (9,45; 20,1) $p=0,001$	17,13 (10,8; 21,75)	606,94 (515,07; 726,01) $p=0,001$	623,22 (537,83; 741,71)
Уровень интеллекта	СИ (n=27)	20,04 (15,8; 26,5) $p=0,001$	21,84 (17,9; 27,8)	764,14 (636,45; 876,34) $p=0,291$	776,69 (640,12; 899,34)
	УО (n=17)	10,94 (7,5; 11,7) $p=0,001$	12,79 (9,5; 14,6)	512,93 (401,23; 573,06) $p=0,001$	532,5 (419,86; 588,35)
ПРГМ	ПРГМ+ (n=7)	11,15 (6,9; 17,5) $p=0,001$	12,98 (9,5; 18,9)	572,87 (397,47; 738,12) $p=0,002$	589,54 (404,32; 753,06)
	ПРГМ- (n=37)	17,54 (11,6; 22,4) $p=0,001$	19,35 (13,7; 24,8)	684,9 (537,36; 837,58) $p=0,001$	699,9 (542,39; 844,36)

Примечание: p – достоверность различий показателей в сравнении со значениями до лечения соответствующих групп.

Показатели шаперона Hsp27 после проведенного комплекса достоверно повысились в ОГ, в группах с тяжелой степенью РАС ($p = 0,016$; $p = 0,001$ соответственно), с выраженной гиперактивностью ($p = 0,001$), со сниженным интеллектом ($p = 0,001$), не имеющих пороки развития головного мозга ($p = 0,042$), (таблица 5.41).

Таблица 5.41 – Динамика показателей Hsp27 и Hsp70 у детей с расстройствами аутистического спектра IV группы лечения, Me (Q1; Q3)

Группа/показатель		Hsp27, нг/мл Me (Q1; Q3)		Hsp70, ммоль/л Me (Q1; Q3)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОГ (n=44)		2,26 (1,57; 2,75) $p=0,016$	2,32 (1,69; 2,86)	3,42 (2,53; 4,13) $p=0,001$	3,56 (2,76; 4,22)
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=26)	2,61 (2,46; 2,86) $p=0,429$	2,64 (2,48; 2,89)	3,84 (3,25; 4,07) $p=0,001$	3,95 (3,22; 4,54)
	тяжелая степень (n=18)	1,74 (1,27; 2,49) $p=0,001$	1,86 (1,35; 2,86)	2,82 (1,99; 3,64) $p=0,007$	3,0 (2,06; 3,86)
Уровень гиперактивн ости	БезГА (n=28)	2,62 (2,46; 2,86) $p=0,313$	2,67 (2,48; 2,89)	3,98 (3,28; 4,38) $p=0,001$	4,08 (3,57; 4,58)
	ГА (n=16)	2,17 (1,55; 2,74) $p=0,001$	2,29 (1,64; 2,67)	3,64 (2,85; 4,17) $p=0,001$	3,76 (2,92; 4,26)
Уровень интеллекта	СИ (n=27)	2,39 (1,97; 2,82) $p=0,555$	2,45 (1,96; 2,89)	3,73 (2,63; 4,96) $p=0,291$	3,77 (2,7; 4,98)
	УО (n=17)	1,67 (1,27; 1,97) $p=0,001$	1,77 (1,35; 1,99)	2,54 (1,99; 2,77) $p=0,006$	2,73 (2,06; 2,98)
ПРГМ	ПРГМ+ (n=7)	1,95 (1,08; 2,88) $p=0,146$	2,02 (1,25; 2,78)	2,98 (2,48; 4,07) $p=0,003$	3,09 (2,57; 4,15)
	ПРГМ- (n=37)	2,31 (1,87; 2,75) $p=0,042$	2,38 (1,95; 2,86)	3,5 (2,75; 4,18) $p=0,001$	3,65 (2,86; 4,23)

Примечание: p – достоверность различий показателей в сравнении со значениями до лечения

Уровень Hsp70 достоверно повысился во всех группах и только у детей с сохранным интеллектом достоверной разницы в показателях выявлено не было. Так, его уровень в ОГ, при средней и тяжелой степенях заболевания ($p = 0,001$; $p = 0,001$; $p = 0,007$ соответственно), без ГА и с ГА ($p = 0,001$), с УО ($p = 0,006$), не имеющих и с аномалиями развития головного мозга ($p = 0,001$; $p = 0,003$ соответственно), что указывало на выраженный стресс-лимитирующий эффект данного метода.

Исходно повышенные показатели S100B достоверно ($p > 0,05$) снизились после проведенного комплекса лечения во всех группах (таблица 5.42).

Таблица 5.42 – Динамика показателей S100B у детей с расстройствами аутистического спектра IV группы лечения, Me (Q1; Q3)

Группа/показатель		S100B, нг/мл Me (Q1; Q3)	
		До лечения	После лечения
ОГ (n=44)		194,26 (117,94; 221,81) $p=0,001$	188,31 (112,52; 215,59)
Тяжесть (общий балл по CARS)	средняя степень (n=26)	153,1 (114,76; 157,12) $p=0,001$	147,45 (109,36; 150,73)
	тяжелая степень (n=18)	253,71 (208,45; 287,55) $p=0,001$	247,33 (201,26; 275,39)
Уровень гиперактивности	БезГА (n=28)	170,08 (115,2; 210,5) $p=0,001$	164,72 (110,11; 204,31)
	ГА (n=16)	236,58 (195,99; 266,6) $p=0,001$	229,59 (190,59; 256,93)
Уровень интеллекта	СИ (n=27)	162,83 (115,65; 216,76) $p=0,001$	156,76 (109,36; 210,89)
	УО (n=17)	244,18 (206,89; 287,55) $p=0,001$	238,42 (200,86; 275,39)
ПРГМ	ПРГМ+ (n=7)	354,0 (355,19; 378,98) $p=0,017$	343,92 (337,19; 375,35)
	ПРГМ- (n=37)	164,04 (115,77; 212,65) $p=0,001$	158,87 (112,37; 209,65)

Примечание: p – достоверность различий показателей в сравнении со значениями до лечения соответствующих групп.

После проведенного СКЛ с применением ИТ отмечалось усиление достоверных средних положительных корреляционных связей между серотонином и шаперонами Hsp27 и Hsp70 ($r = 0,623$, $p = 0,004$; $r = 0,551$, $p = 0,006$), указывая на влияние данного комплекса на устранение дисбаланса в отношении стресс-реакций и стимуляцию стресс-лимитирующих факторов. Также, установлено повышение умеренной положительной связи между серотонином и нейротрофином NGF и средней связи с нейротрофином BDNF ($r = 0,486$, $p = 0,062$; $r = 0,503$, $p = 0,017$), демонстрируя выраженное нейромодулирующее, нейропротективное, антиапоптотическое действия. Усиление положительной средней связи между серотонином и окситоцином ($r = 0,513$, $p = 0,026$), указывало на улучшение межмодуляторных взаимодействий, что способствовало ноотропной, нейропротективной, нейротрофической и стресс-регулирующей активности. Также, усиление умеренных обратных связей между нейротрофинами NGF, BDNF и белком S100B ($r = -0,341$, $p = 0,027$; $r = -0,386$, $p = 0,019$) способствовало повышению влияния нейротрофинов на антиапоптотические, нейротрофические свойства нервной системы и нормализацию функции гематоэнцефалического барьера.

Таким образом, включение в СКЛ курса иппотерапии оказывало выраженное положительное действие на клинико-лабораторные показатели. Выявлена достоверная положительная динамика уровня серотонина, окситоцина, шаперонов Hsp27 и Hsp70, нейротрофинов NGF и BDNF, белка S100B почти во всех группах, тем самым, оказывая интенсивное стимулирующее действие на нейромедиаторную активность, демонстрируя выраженное нейротрофическое, нейропротективное, антиапоптотическое, стресс-лимитирующее, ноотропное действия. Положительная динамика нейромедиатора GABA была только в группе с умственной отсталостью, способствуя у них улучшению когнитивных функций, концентрации внимания. Однако, его слабая динамика в других клинических группах указывала на недостаточное влияние данного метода в стимуляции важного ингибирующего медиатора головного мозга, что могло усиливать возбуждение нервной системы.

Кроме этого, ГАВА продемонстрировал значительную устойчивость в динамике его уровня при разных методах лечения и имел значимое повышение только при включении в СКЛ ЛП с элементами погружений и заныривания, а также и иппотерапии. Уровень исходно повышенного β -эндорфина имел в большинстве случаев тенденцию к повышению и значимо повысился при средней степени тяжести и у детей с сохранным интеллектом, что необходимо учитывать при назначении иппотерапии у детей с выраженными тяжелыми гиперреактивными реакциями, истериками, аффектами.

Положительная динамика биохимических показателей коррелировала с улучшением клинических данных, оказывая максимальный эффект в сферах взаимоотношениях с людьми, владении телом, эмоциональной реакции, адаптации к изменениям, визуальной реакции, улучшении реакции вкуса, запаха, осязания, уровне активности и степени интеллектуального отклика, а также, вербальной коммуникации, боязни или нервозности и невербальной коммуникации.

Таким образом, включение в СКЛ курса иппотерапии оказывало максимально выраженный эффект на когнитивные, речевые функции, улучшение коммуникации и социализации, повышение адаптации к изменениям, умеренное воздействие при гиперактивности, агрессии, фобиях, аффективных состояниях, стереотипиях, эхолоалиях.

5.5. Оценка отдаленных клинических результатов санаторно-курортного лечения с применением проведенных комплексов лечения

Данным фрагментом исследования необходимо было оценить стабильность лечебных эффектов, полученных после проведения разных комплексов СКЛ.

Критерием включения в катамнестическое исследование являлись дети, получившие один из комплексов СКЛ (ранее включенные в I, II-А, II-Б, III-А, III-Б, IV группы лечения) и поступившие на повторное СКЛ через 1 год. Обязательным

условием было прохождение по месту жительства психолого-коррекционных занятий в специализированных центрах и отсутствие другого санаторно-курортного лечения в течение года.

Так, через год после проведенных ранее комплексов СКЛ всего было обследовано 220 детей с РАС, из которых 30 (13,7%) детей I группы, 42 (19,1%) ребенка II-А группы, 44 (20%) пациентов II-Б группы, 37 (16,8%) детей III-А группы, 41 (18,6%) ребенок III-Б группы и 26 (11,8%) детей IV группы.

После проведенного обследования клинических показателей по оценке общего балла по шкале CARS отмечено, что после всех проведенных комплексов лечения через 1 год наиболее стойкой клинической эффективностью обладали СКЛ с применением йодобромных (II-А группа), бишофитовых (II-Б группа) ванн и ЛП с элементами погружений (III-Б группа), (таблица 5.43).

Таблица 5.43 – Динамика общего балла по шкале CARS у детей с расстройствами аутистического спектра всех групп лечения через 1 год, $M \pm \sigma$

Группа лечения	Баллы по шкале CARS ($M \pm \sigma$)		
	До лечения	После лечения	Через 1 год
I группа (n = 30)	2,82±0,65	2,48±0,58 p=0,019	2,67±0,44 p=0,062
II- А группа (n = 42)	2,84±0,47	2,71±0,47 p=0,046	2,69±0,32 p=0,049
II- Б группа (n = 44)	3,03±0,74	2,73±0,63 p=0,046	2,71±0,41 p=0,048
III- А группа (n = 37)	2,65±0,74	2,36±0,73 p=0,008	2,57±0,82 p=0,085
III- Б группа (n = 41)	2,84±0,83	2,68±0,81 p=0,039	2,73±0,33 p=0,047
IV группа (n = 26)	2,86±0,74	2,72±0,76 p=0,048	2,78±0,69 p=0,053

Примечание: p – достоверность различий показателей в сравнении со значениями до лечения.

Так, непосредственно после проведенных комплексов лечения у пациентов с РАС была выявлена значимая динамика общей балльной оценки по клинической шкале CARS в II-А группе ($p = 0,046$), в II-Б группе ($p = 0,046$), в III-Б группе лечения ($p = 0,039$), и через 1 год полученные результаты сохранялись с достоверной разницей между клиническими баллами до начала лечения: в II-А группе ($p = 0,049$), в II-Б группе ($p = 0,048$), в III-Б группе ($p = 0,047$).

Таким образом, в группах II-А, II-Б и III-Б, достоверность общего клинического балла сразу после проведенных комплексов лечения была не столь выраженной, однако, через 1 год данный эффект стойко сохранялся.

В группах лечения с применением базисного СКЛ (I группа), лечебного плавания (II-А группа) и иппотерапии (IV группа) общий клинический балл оставался с положительной динамикой, однако, отмечалось снижение эффективности лечения, полученного сразу после проведенных комплексов.

Таким образом, несмотря на более достоверно выраженную динамику в общем клиническом эффекте у пациентов с РАС в I, III-А и IV группах непосредственно после проведенных комплексов СКЛ ($p = 0,019$; $p = 0,008$; $p = 0,048$ соответственно), через 1 год данный эффект значительно снижался. Так, показатели через 1 год после проведенных комплексов СКЛ не имели достоверно значимой разницы в сравнении со значениями до лечения ($p = 0,062$; $p = 0,085$; $p = 0,053$ соответственно).

Полученные данные доказывают необходимость проведения базисного СКЛ, курсов лечебного плавания и иппотерапии чаще, чем 1 раз в год, а курсы йодобромных и бишофитовых ванн достаточно назначать детям с РАС 1 раз в год.

5.6. Характеристика эффективности санаторно-курортного лечения с применением бальнеотерапии, гидрокинезотерапии и иппотерапии у детей с расстройствами аутистического спектра

После проведенного анализа применения на этапе СКЛ комплексов лечения, можно выделить уровень их эффективности на клинические и биохимические показатели детей с РАС (рисунок 5.1).

Уровни лечебного эффекта на биохимические показатели после проведенных комплексов лечения у детей с РАС представлены на рисунке 5.1.

	СКЛ (I гр)	ЙВ (II-A гр)	БВ (II-B гр)	ЛП (III-A гр)	ЛП с занырев (III-B гр)	ИТ (IV гр)
серотонин	+	+	+	+	++	+++
GABA	+	+	+	+	+++	+
β-эндорфин	+++ (↑)	+++	+++	+	++	+(↑)
окситоцин	++	++	++	+	+++	+++
NGF	++	++	++	+	+++	+++
BDNF	++	+++	+++	++	+	+++
Hsp27	+++	+++	+++	++	+++	+++
Hsp70	+	+	+	+	+++	+++
S100B	+	++	++	+++	+++	+++

Рисунок 5.1 – Уровни лечебного эффекта на биохимические показатели после проведенных комплексов лечения у детей с расстройствами аутистического спектра

Примечание: +++ - сильный лечебный эффект; ++ - умеренный лечебный эффект; + - слабый лечебный эффект; ↑ - противоположное действие.

Влияние исследованных комплексов лечения разделено на три уровня по результатам полученных данных: сильное воздействие (+++); умеренное воздействие (++); слабое воздействие (+). К сильному воздействию отнесены комплексы лечения, при которых биохимические и клинические показатели значимо ($p < 0,01$) изменились после проведенного лечения практически во всех исследованных группах и сферах по

шкале CARS; к умеренному воздействию отнесены комплексы лечения, при которых биохимические и клинические показатели значимо ($p < 0,05$) изменились в некоторых исследованных группах и сферах по шкале CARS и к слабому воздействию – когда биохимические и клинические показатели не имели значимой динамики, отмечалась только положительная тенденция.

Таким образом, нашими исследованиями отмечено, что рассмотренные комплексы лечения в разной степени влияли на динамику биохимических показателей, тем самым оказывая разное воздействие на патогенетические механизмы заболевания.

Так, одними из устойчивых показателей к изменениям были нейромодулятор серотонин, нейромедиатор ГАВА и шаперон Hsp70, которые были изначально значимо снижены у детей с РАС.

На показатели серотонина максимальное воздействие оказывало включение в комплекс СКЛ курса иппотерапии и умеренное воздействие – применение ЛП с элементами погружений и занывивания. Действие других комплексов лечения на его динамику было малоэффективным и не способствовало устранению нейромодуляторной дисфункции у детей с РАС, что сохраняло многие проявления нервозности, агрессии, повышенной двигательной активности, неадекватные эмоциональные реакции.

Значения ГАВА были устойчивы ко всем методам лечения и только включение в комплекс ЛП с элементами погружений и занывивания оказывало максимальное воздействие на его динамику. Выраженная ригидность в динамике уровня ГАВА указывала на недостаточность воздействия, ингибирующего нейромедиатора на процессы возбуждения в нервной системе, что не снижало у детей с РАС симптомы гиперреактивных эмоциональных, поведенческих, адаптационных реакций, когнитивной дисфункции.

Показатель Hsp70 также мало изменялся под воздействием проведенных комплексов лечения и только включение в СКЛ ЛП с элементами погружений и

заныривания, а также иппотерапии оказывали сильное воздействие на его повышение. Учитывая значение данного шаперона в реализации дополнительных альтернативных шунтов нейропротекции, защите нервных клеток от эксайтотоксического воздействия, апоптоза, эпигенетических нарушений, стресс-лимитирующего действия, можно предположить, что указанные функции у детей с РАС будут ослаблены.

Значения малого шаперона Hsp27 значительно повысились при всех применяемых комплексах лечения, демонстрируя выраженную пластичность к применяемым комплексам СКЛ. Оказывая нейропротективное и стресс-лимитирующее действия шаперона Hsp27, можно предположить, что компенсаторные механизмы защиты у детей с РАС будут реализованы с максимальной нагрузкой в его синтезе.

Уровень ростовых факторов NGF и BDNF, оказывающих мощное нейротрофическое, нейропротективное действия имели некоторые отличия в динамике в зависимости от проведенных комплексов лечения. Так, на уровень NGF максимальное воздействие оказывал курс иппотерапии и ЛП с элементами погружений и заныривания, умеренное – курс базисного СКЛ, комплекс с применением йодобромных и бишофитовых ванн и слабое – курс лечебного плавания. На содержание BDNF максимальное воздействие оказывали включение в СКЛ курса иппотерапии, йодобромных и бишофитовых ванн, умеренное – применение базисного СКЛ и курса лечебного плавания, а слабая динамика отмечена с применением ЛП с элементами погружений и заныривания. Таким образом, некоторые методы лечения оказывали специфическое воздействие на определенные нейротрофины, максимально повышая уровень NGF при применении курса АФ и не оказывая существенного действия при ЛП, а на синтез BDNF максимальное воздействие было с применением ЛП. Полученные данные обосновывают необходимость назначения комбинированных и сочетанных комплексов в СКЛ, что позволит более интенсивно и полно воздействовать на измененные биохимические показатели.

Содержание окситоцина, оказывающего важную роль в социальном поведении, коммуникации, привязанности к родным, общении с окружающими, значимо увеличился при применении многих комплексов лечения, демонстрируя пластичность ко многим комплексам СКЛ. Так, сильное воздействие на его динамику оказывали курсы иппотерапии и ЛП с элементами погружений и заныривания, умеренное воздействие – базисное СКЛ, йодобромные и бишофитовые ванны и только курс лечебного плавания имел слабое воздействие.

Уровень исходно повышенного протеина S100В максимально снизился с применением курса лечебного плавания, ЛП с элементами погружений и заныривания и иппотерапии, имел умеренную динамику при включении в СКЛ курса йодобромных и бишофитовых ванн и практически, оставался без изменений при базисном СКЛ. Влияние комплексов лечения на состояние астроцитарной глии и повышение нейропротективных свойств нервной системы может способствовать нормализации окислительно-восстановительных реакций, снижать гипоксически-ишемические повреждения, улучшать состояние гематоэнцефалического барьера у детей с РАС.

При исходно повышенном уровне β -эндорфина максимально эффективными были курсы СКЛ с применением йодобромных и бишофитовых ванн, умеренная динамика была при применении ЛП с элементами погружений и заныривания и слабая – при лечебном плавании. Такие комплексы, как базисное СКЛ и иппотерапия оказывали стимулирующее воздействие на содержание β -эндорфина, что необходимо учитывать при определенной клинической симптоматике у детей с РАС, наличии у них сниженного порога судорожной готовности, пароксизмальной активности головного мозга, а также, при значительно выраженных симптомах гиперактивности, нервозности, фобий, агрессии и аутоагрессии.

На основе полученных данных можно установить воздействие комплексов лечения на основные клинические группы, представленные на рисунке 5.2.

группа	СКЛ (I гр)	ЙВ (II-A гр)	БВ (II-B гр)	ЛП (III-A гр)	ЛП с погружен иями (III-B гр)	ИТ (IV гр)
ГА	+	+++	++	++	+++	++
УО	++	+	+++	++	+++	+++
ТС	++	++	++	++	+++	++

Рисунок 5.2 – Уровни лечебного эффекта на основные клинические группы детей с расстройствами аутистического спектра в зависимости от примененного лечебного комплекса

Примечание: +++ - сильный лечебный эффект; ++ - умеренный лечебный эффект; + - слабый лечебный эффект.

Так, при выраженной гиперактивности, агрессии, аффективных состояниях, стереотипиях, фобиях, которые в значительной мере осложняют работу психологов, педагогов, логопедов, дефектологов, максимально эффективным было включение в СКЛ курсов йодобромных ванн и ЛП с элементами погружений и занывивания. После проведенного курса в III-B группе отмечалась сильная обратная корреляционная связь между группой ГА (общий балл по шкале CARS) с серотонином ($r = - 0,7183$, $p = 0,0034$), ГАВА ($r = - 0,7537$, $p = 0,0062$), окситоцином ($r = - 0,7726$, $p = 0,0145$) и нейроторфином NGF ($r = - 0,7621$, $p = 0,0376$), а также, прямая сильная взаимосвязь с β -эндорфином ($r = 0,7075$, $p = 0,0148$). У больных II-A группы после СКЛ с включением курса ЙВ установлена прямая сильная корреляционная связь с уровнем β -эндорфина ($r = 0,7653$, $p = 0,0074$), а также, обратная сильная взаимосвязь с окситоцином ($r = - 0,7031$, $p = 0,0024$) и NGF ($r = - 0,7563$, $p = 0,0175$). Полученные данные указывают на влияние повышения содержания нейротрансмиттеров, нейропептидов и ростовых факторов в ослаблении выраженных симптомов агрессии, фобий, аффективных состояний, повышенной эмоциональной возбудимости,

стереотипий, бесцельного манипулятивного использования предметов, игрушек, повышенных измененных сенсорных реакций, нарушениях во взаимоотношении с окружающими и близкими людьми.

Умеренное действие в группе ГА оказывали комплексы СКЛ с включением курса БВ, ЛП и ИТ. Так, у детей II-Б группы после лечения выявлена прямая сильная взаимосвязь с β -эндорфином ($r = 0,7316$, $p = 0,0248$), обратная средняя взаимосвязь с окситоцином ($r = - 0,687$, $p = 0,0008$), указывая на значение снижения уровня эндорфина в уменьшении проявлений гиперреактивных состояний и повышение нейропептида окситоцина на социализацию детей с РАС. У детей III-А группы лечения выявлена средняя прямая взаимосвязь с белком S100B ($r = 0,687$, $p = 0,0008$) и обратная средняя взаимосвязь с BDNF ($r = - 0,6533$, $p = 0,0159$), демонстрируя повышение нейропротективных и антиапоптотических свойств нервной системы. У детей IV группы отмечалась обратная сильная взаимосвязь с серотонином и окситоцином ($r = - 0,7328$, $p = 0,0326$ и $r = - 0,7514$, $p = 0,0048$ соответственно), что способствовало уменьшению нейромодуляторной дисфункции и значительно снижало клинические проявления в нарушении поведения, нежелании контактировать с окружающими, нарушении аппетита, сна, гиперреактивных реакций и стереотипий.

В группе детей с РАС, имеющих снижение интеллекта, максимальная эффективность выявлена во II-Б, III-Б и IV группах. У детей группы УО, получивших курс БВ отмечалась обратная средняя корреляционная связь с ростовыми факторами NGF ($r = - 0,635$, $p = 0,005$) и BDNF ($r = - 0,622$, $p = 0,036$), в группе, получивших курс ЛП с элементами погружений и заныривания, выявлена обратная сильная взаимосвязь с GABA ($r = - 0,775$, $p = 0,005$), обратная средняя связь с нейротрофином NGF ($r = - 0,668$, $p = 0,027$) и в группе, получивших курс ипотерапии установлена обратная средняя взаимосвязь с нейромодулятором серотонином ($r = - 0,674$, $p = 0,001$), демонстрируя укрепление корреляционных связей с нейротрансмиттерами и

нейротрофинами, участвующих в повышении когнитивных функций, неймодуляторных взаимоотношений.

Умеренная эффективность в группе с УО была при применении базисного СКЛ и лечебного плавания, что имело отражение в усилении корреляционных взаимосвязей у детей I группы с Hsp27 ($r = - 0,734$, $p = 0,007$) и ростового фактора BDNF ($r = - 0,633$, $p = 0,035$) и во II-A группе появлении прямой сильной взаимосвязи с S100B ($r = 0,714$, $p = 0,043$), демонстрируя повышение антиапоптотической, нейропротективной функции нервной системы, что имело отражение в повышении концентрации внимания, улучшении выполнения просьб, снижении измененных сенситивных реакций, значительно улучшало адаптационные и компенсаторные реакции.

В группе детей, имеющих тяжелую степень заболевания, максимальная эффективность выявлена в группе III-B с применением курса ЛП с элементами погружений и занывания. Так, у детей данной группы лечения отмечено усиление средней обратной взаимосвязи с нейротрофинами BDNF ($r = - 0,612$, $p = 0,007$) и NGF ($r = - 0,627$, $p = 0,016$), сильной обратной взаимосвязи с шапероном Hsp27 ($r = - 0,715$, $p = 0,013$) и шапероном Hsp70 ($r = - 0,708$, $p = 0,007$), что значительно повышало нейропротективные и стресс-лимитирующие функции, способствуя повышению адаптационных реакций, лучшему пониманию речевых функций, снижению стереотипий. Отмечена умеренная эффективность в I, II-A, II-B, III-A и IV группах лечения. У детей I группы с применением базисного СКЛ отмечалась прямая сильная взаимосвязь с шапероном Hsp27 ($r = - 0,724$, $p = 0,029$), повышая стресс-лимитирующую активность и улучшая приспособительные реакции у детей с РАС. Усиление обратной сильной связи с β -эндорфином ($r = 0,715$, $p = 0,003$) указывало на снижение тяжести заболевания у детей, стремящихся к уединению, не интересующихся окружением, безразличных к происходящему, бесцельно и неадекватно использующих игрушки, предметы. У детей группы ТС с применением курса ЙВ отмечалась прямая сильная взаимосвязь с β -эндорфином ($r = 0,773$, $p =$

0,023), что указывало на значительное влияние снижения исходно повышенного эндорфина на ослабление тяжести заболевания у детей с гиперреактивными реакциями, повышенной нервозности, агрессии. Таким образом, влияние курса базисного СКЛ и курса ЙВ по-разному влияли на клинические показатели детей с РАС, что необходимо учитывать при их дифференцированном назначении у детей с учетом ведущих симптомов, так как тяжесть может определяться как выраженной изоляцией и отчужденностью детей, так и гиперреактивными, аффективными состояниями. Обратная сильная связь с Hsp27 ($r = -0,71$, $p = 0,044$) способствовала снижению дисфункции стресс-реакций, улучшало проявление сенсорных и адаптационных реакций. Применение курса БВ выявило усиление средней прямой взаимосвязи с β -эндорфином ($r = 0,635$, $p = 0,007$) и обратной средней с Hsp27 ($r = -0,618$, $p = 0,016$), что также, как и курс ЙВ способствовало ослаблению гиперреактивных эмоциональных, сенсорных, двигательных реакций и усиливало компенсаторные функции детей с РАС. Применение курса ЛП выявило обратную среднюю взаимосвязь с нейротрофином BDNF ($r = -0,575$, $p = 0,009$) и прямую сильную корреляционную взаимосвязь с протеином S100B ($r = 0,742$, $p = 0,027$), демонстрируя повышение нейропротективной функции нервной системы, что способствовало улучшению когнитивных функций у детей с тяжелыми проявлениями заболевания. Применение курса ИТ выявило усиление умеренной прямой взаимосвязи с β -эндорфином ($r = 0,486$, $p = 0,007$) и обратной средней с шапероном Hsp27 ($r = -0,636$, $p = 0,034$), оказывая тонизирующее действие и способствуя гармонизации стресс-реализующих и стресс-лимитирующих реакций. Усиление средних обратных связей с серотонином и окситоцином ($r = -0,628$, $p = 0,004$ и $r = -0,64$, $p = 0,014$) указывало на снижение нейромодуляторного дисбаланса и способствовало улучшению эмоциональных, многих сенсорных реакций, повышению контактности детей. Появление сильной прямой связи с белком S100B ($r = 0,736$, $p = 0,038$), свидетельствует о повышении антиапоптотической, нейропротективной

функции нервной системы, что клинически повышало контактность детей, улучшало настроение детей и целесообразность действий, снижало нервозность.

Так, комплексы СКЛ имели некоторые особенности по влиянию на нейротрансмиттерные, нейротрофические, нейропротективные, стресс-лимитирующие механизмы, что необходимо учитывать в дифференцированном подходе в выборе метода лечения.

У детей с тяжелой клинической симптоматикой все предложенные методики были умеренно эффективными с более выраженной динамикой с применением ЛП с элементами погружений и занывивания. Детям с выраженной гиперактивностью, аффективными состояниями, агрессией, нервозностью максимальное воздействие было при включении в СКЛ курса йодобромных ванн и ЛП с элементами погружений и занывивания, а детям с выраженным дефицитом внимания, нарушении понимания просьб, инструкций и сниженном интеллекте наиболее эффективными были ЛП с элементами погружений и занывивания, иппотерапия и бишофитовые ванны.

Таким образом, учитывая особенности биохимических изменений и эффективность комплексов СКЛ в основных клинических группах пациентов с РАС, используя дифференцированный подход к санаторному лечению, можно выборочно подходить к назначению методов лечения, прогнозируя результат на климатическом курорте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расстройства аутистического спектра – это сложная и трудоемкая проблема педиатрии, которая ложится на плечи не только педиатров, но и родителей ребенка. Группа этих расстройств относится к числу наиболее распространенных нарушений психики и поведения детского возраста, а также к расстройствам с самым высоким уровнем инвалидизации в детской психиатрии [1, 3, 7, 8, 21, 22, 69].

В течение нескольких последних лет в РФ отмечен стабильный рост числа детей-инвалидов, составивший в 2020 году 687000 детей. От общего числа детей-инвалидов с заболеваниями психической сферы и нервной системы, расстройства психики и поведения занимают второе место и составляют 28,7% [2, 4, 5, 6, 9, 41].

В течение последних десятилетий отмечается значительный рост зарегистрированной заболеваемости РАС, а современные эпидемиологические данные оценивают распространенность аутизма в 1–2 на 1000 детского населения и РАС – около 6 на 1000, которая составляет, в среднем 1% [58-61]. Большинство исследований показано, что среди больных РАС преобладают лица мужского пола и в среднем, соотношение мужского и женского пола составляет 4,3:1 [18, 20, 36, 58, 60, 62, 64, 79].

РАС имеют большую социальную значимость как заболевания раннего детского возраста, представляющие значительный процент инвалидов детства и большую статью затрат для государства, а также, возлагающие психологическую нагрузку на семью пациента.

Для успешного лечения детей с РАС нужен мультидисциплинарный подход с командными и согласованными действиями специалистов из области медицины, психологии, педагогики и с обязательным участием членов «микросоциума». Поэтому санаторно-курортное лечение является важной частью общей медицинской реабилитации детей с РАС, включающий весь мультидисциплинарный потенциал коллектива санатория.

Отсутствие научно обоснованных, доказательных дифференцированных программ санаторно-курортного лечения, а также, отсутствие в Приказе Минздрава России от 28.09.2020 №1029н «Об утверждении перечней медицинских показаний и противопоказаний для санаторно-курортного лечения» расстройств аутистического спектра, требует изучения данного вопроса [299].

Следовательно, дети с РАС в основном, направляются на санаторно-курортное лечение на основании различной коморбидной патологии. На данный период отсутствуют четкие показания и противопоказания к назначению СКЛ детям с РАС.

До настоящего времени нет медицинских рекомендаций к назначению индивидуальных программ комплексного санаторно-курортного лечения детей с РАС, имеющих научное обоснование. В структуре санаторно-курортного лечения при многообразии природных и физических факторов недостаточен спектр дифференцированных методик, позволяющих врачу быстро в соответствии с клиническими, лабораторными, функциональными особенностями пациентов в достаточном объеме назначить эффективный комплекс лечения. Мало изучены, а в большинстве случаев не освещены многие методики СКЛ, механизм воздействия разных природных и физических факторов на ключевые патогенетические звенья РАС. Отсутствуют данные об эффективности большинства комплексов СКЛ с учетом динамики уровня нейромедиаторных, нейротрофических, нейропротективных, стресс-лимитирующих факторов в зависимости от тяжести, выраженности основных клинических симптомов заболевания.

Разработка показаний, противопоказаний, рекомендаций для назначения эффективных дифференцированных комплексов лечения на данном этапе лечения, крайне необходима и позволит добиться значительного улучшения качества социального функционирования страдающих РАС, их адаптации и инклюзии в общество.

Учитывая вышеизложенное, целью проведенного исследования была разработка и научное обоснование принципов дифференцированного подхода к

комплексному санаторно-курортному лечению детей с расстройствами аутистического спектра на основе клинико-патогенетических особенностей заболевания.

Проведено открытое рандомизированное контролируемое проспективное когортное исследование параллельных групп, осуществляющееся на клинических базах ГБУЗРК «Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации», г. Евпатория.

В исследовании принимали участие 259 детей с РАС, относившихся по МКБ 10-го пересмотра к V классу – «Психические расстройства и расстройства поведения», блок F84 (F84.0- F84.9) – «Общие расстройства психологического развития»), проходившие лечение в условиях санатория. На каждого ребенка родителями было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании, которое проводилось с 2014 года по 2019 год.

Критериями включения в исследование: дети с установленным сопутствующим диагнозом РАС - F84, которые прибыли на санаторно-курортное лечение основного заболевания в г. Евпаторию; возраст детей с вышеуказанным диагнозом от 6 до 12 лет; проведение всех обследований в течение трех дней до и после лечения; длительность санаторно-курортного лечения 21-24 дня. Критериями исключения из исследования: наличие в анамнезе эпилепсии (G 40); выявленная эпилептиформная активность на ЭЭГ, проведенном до начала обследования; общие противопоказания для СКЛ.

При поступлении пациентов на СКЛ преобладали лица мужского пола - 202 (78,0%) мальчика, и девочек было 57 (22,0%) детей, средний возраст которых составил $6,67 \pm 2,38$ лет.

Из обследованных нами детей (F84) с диагнозом детский аутизм (синдром Каннера, инфантильный психоз, F84.0) было 128 (49,4%) детей, с атипичным аутизмом (F84.1) – 116 (44,8%) детей, с синдромом Аспергера (F84.5) – 15 (5,8%) пациентов. Контрольную группу составили 32 здоровых ребенка, находившихся на оздоровлении в санаториях г. Евпатория.

Всем детям были проведены медицинские осмотры, в том числе: 1) осмотр специалиста со сбором анамнеза у родителей ребенка, оценка медицинской документации, анализом жалоб, осмотром узких специалистов, в том числе психиатром, психологом и логопедом; 2) психологическое обследование с оценкой тяжести общих расстройств психологического развития по шкале CARS (Childhood Autism Rating Scale - детская рейтинговая шкала аутизма) и оценкой степени интеллектуального развития с помощью теста Векслера WISC (шкала Векслера, тест интеллекта Векслера - Wechsler Intelligence Scale for Children); 3) функциональное обследование – проведение электроэнцефалографии; 4) биохимические исследования с определением в сыворотке крови нейротрансмиттеров (серотонина, ГАБА, окситоцина, β -эндорфина), нейротрофинов (фактора роста нервов NGF и фактора роста головного мозга BDNF), стресс-лимитирующих факторов (шаперонов Hsp27 и Hsp70), глиального белка S-100B.

По анамнестическим данным подтвердилось, что диагноз РАС в исследуемой группе был выставлен своевременно до 6 лет у 61 (23,6%) ребенка, что позволило вовремя начать лечебно-коррекционные мероприятия, а у 198 (76,4%) детей диагноз был выставлен к 7 годам, что можно отнести, по мнению большинства специалистов, к поздней диагностике.

При опросе родителей, по выявлению, так называемых «флажков аутизма», было отмечено, что 192 (74,1%) родителя уже в раннем возрасте отмечали нарушения психического развития ребенка, однако, из них только небольшая часть обратилась своевременно к специалистам.

При работе с медицинской документацией было установлено, что до постановки диагноза РАС, большинству детей – 214 (82,6%) предшествовали диагнозы: синдром дефицита внимания с гиперактивностью, задержка психо-речевого развития, алалия и в этот период дети наблюдались у невролога и получали ноотропное медикаментозное лечение, что значительно задерживало своевременную диагностику РАС и начало специализированной психиатрической помощи.

Вышеперечисленное интервьюирование родителей, свидетельствовало о необходимости проведения психо-образовательной работы среди родителей и врачей общей практики для возможности ранней диагностики первичного развития ребенка, а, следовательно, и раннего начала лечения для значительного улучшения качества жизни детей с РАС, обеспечения более высокого уровня функционирования в обществе.

По анализу факторов риска, ассоциированных с РАС, мы отметили, что их доля в ОГ значительно выше, чем у детей КГ. Многочисленные случаи демонстрировали сочетание факторов риска. На основе факторного анализа выявили три основных показательных фактора, по значимости расположившиеся в следующем порядке: F1 (18,9% (expl. Var. = 3,4160 (дисперсия), Prp. Totl = 0,1897 (доля дисперсии)) - «фактор гипоксии и мутаций» или «смешанный», определяемый органическим дефектом мозга, гипоксией в родах, недоношенностью, угрозой выкидыша, инфекциями во время беременности (факторы гипоксии), а также, возрастом отца старше 40 лет, психическими заболеваниями у родственников, табакокурением, приемом во время беременности медикаментов (факторы, влияющие на генетические мутации); F2 (8,8% (expl. Var. = 1,5925 (дисперсия), Prp. Totl = 0,0884 (доля дисперсии)) - «фактор здоровье матери», определяемый возрастом и курением матери, а также зачатием методом экстракорпорального оплодотворения, которое связано с неблагоприятным акушерским анамнезом; F3 (7,1% (expl. Var. = 1,2793 (дисперсия), Prp. Totl = 0,0711 (доля дисперсии)) - «фактор мутаций», включающий сочетание факторов риска, влияющих на возникновение новых мутаций и общих неблагоприятных воздействий, оказывающих плохое влияние на развитие плода во время беременности и родов (психические заболевания у родственников, возраст родителей, проживание в больших городах, пороки развития органов).

С учетом результата анализа медицинских карт, обследований и консультаций узких специалистов у детей кроме расстройств аутистического спектра выявлялась различная коморбидная патология. Так, заболевания нервной системы определялись у

189 (72,9%) детей, из них органическое поражение мозга, по результатам дополнительных методов обследования, было у 52 (20,0%) детей, патология опорно-двигательного аппарата выявлена у 160 (61,8%) дети с болезнями желудочно-кишечного тракта составили 84 (32,4%), болезни сердечно-сосудистой системы - у 73 (28,2%) пациентов, заболевания ЛОР-органов - у 71 (27,4%) ребенка, патология мочевыделительной системы отмечалась у 55 (21,2%) детей, эндокринологическая патология выявлена у 30 (11,6%) исследуемых, заболевания органов зрения - у 23 (8,9%) детей, дерматологические заболевания - у 17 (6,6%) детей с РАС.

При беседе с родителями основными были жалобы на отсутствие речи, либо скудное ее использование, отсутствие игровой деятельности, невосприимчивость обращенной речи, безразличие к близким родственникам, разборчивость в еде и привязанность к определенному виду пищи, однообразию в действиях (ходят по одной и той же дороге, раскладывают предметы в определенном порядке и др.), повторяющиеся движения (манипуляция руками, прыгание, кружение на месте, бессмысленное повторение слов, фраз), многие родители отмечали гиперактивность, раздражительность, капризность, истерики, нарушение сна, агрессию к окружающим и в ряде случаев, аутоагрессию (кусают руки, ударяются головой), разнообразные фобии, отсутствие к определенному возрасту навыков самообслуживания.

Клиническая характеристика РАС включала оценку основных групп симптомов: качественные нарушения социальной реципрокности, коммуникации, перцепторные нарушения и стереотипные формы поведения.

Наиболее значительные проявления в симптоматике РАС были в нарушении социальной реципрокности, которые отмечались от 50% до 90% случаев. Они проявлялись даже у детей с РАС при высокофункциональном аутизме: дети не могли установить взаимоотношения со сверстниками, играть с ними в игры, не понимали простые правила игры, у них не было необходимости делиться с окружающими (родителями, детьми, педагогами) своими интересами, желаниями, игрушками, они не испытывали чувства жалости, сочувствия даже к своим родителям, не понимали

эмоции других людей (почему смеются, плачут, удивляются и др.), отсутствовало понимание шуток, сравнения, во многих случаях было трудно привлечь внимание детей, они часто сосредоточивались на каком-то одном объекте или его части, игнорируя более сильные и важные стимулы (ощущение «глухого ребенка»), так называемое «туннельное восприятие», малое использование жестов, мимики, позы, зрительного контакта.

В сфере качественных нарушений у детей с РАС наиболее часто (до 70% - 90%) регистрировалось отсутствие речи и попыток компенсировать ее невербальным общением (указательный жест, зрительный контакт), даже при достаточном речевом развитии и хорошем словарном запасе у детей отсутствовала необходимость их использования, они не инициировали сами начало разговора, не могли поддерживать общение, часто произносили услышанные ими ранее фразы из мультфильмов, разговор без определенного смысла и соответствия ситуации, не могли правильно использовать личные местоимения (я, ты, вы, они, и др.), очень проблемным было спонтанно играть с другими детьми в игры, дети с РАС не понимали расстановки «ролей» и игры «понарошку».

Сфера стереотипного поведения при аутизме рассматривается как аутостимуляция, а ее наиболее частые проявления – повторяющееся поведение и двигательные стереотипии (до 60%). В исследуемой нами группе детей с РАС стереотипные движения были множественными и относились к разным модальностям у 68 (26,3%) детей, у 166 (64,1%) детей стереотипии были в одной модальности и только у 25 (9,6%) детей они отсутствовали.

Таким образом, клиническая картина детей с РАС многообразна и сложна, а пациенты с данными расстройствами демонстрируют нарушение социального взаимодействия на протяжении всей жизни. Однако, многие специалисты, работающие в данной области, считают, что прогноз данного заболевания во многом связан с уровнем когнитивного функционирования, выраженностью агрессии,

гиперактивности, аутостимулирующего поведения, то есть от тяжести и выраженности клинической симптоматики [1, 2, 16].

В связи с вышеизложенным, при поступлении на санаторно-курортное лечение проведено разделение пациентов на клинические группы (по степени тяжести, уровню гиперактивности, сохранности интеллекта, наличию или отсутствию пороков развития головного мозга).

Так, были выделены группы пациентов по степени тяжести. Средняя степень тяжести - сумма баллов от 30- 37 по шкале CARS) была у 127 (49,0%) детей и тяжелый аутизм – у 132 (51,0%) пациентов.

Все балльные показатели по шкале CARS в ОГ, при средней и тяжелой степенях тяжести в исследуемой группе детей с РАС были достоверно выше ($p < 0,001$), чем показатели детей КГ, а также, показатели при тяжелой степени тяжести достоверно выше ($p < 0,001$) в сравнении со средней степенью тяжести.

Оценивая клиническую симптоматику РАС, выделена группа детей, имеющих выраженную гиперактивность, фобии, стереотипии, аффективные состояния, которая условно названа как «группа с гиперактивностью» - (ГА), в которую отнесено 155 (59,8%) детей с РАС, имеющая баллы по шкале CARS от 3,0 до 4,0 в сферах II, III, IV, V, VI, X, XIII, XV. Группа с отсутствием либо минимальной вышеперечисленной симптоматикой и балльной оценкой по шкале CARS от 1,5 до 2,5 в вышеуказанных сферах выделена как группа «без гиперактивности» (без ГА) - 104 (40,2%) пациента. Все балльные показатели по шкале CARS в ОГ, в группах ГА и без ГА были достоверно выше ($p < 0,001$), чем показатели контрольной группы, а показатели в группе ГА были значимо выше ($p < 0,001$) в сравнении с группой без ГА.

При оценке степени интеллекта, как одного из важных прогностических показателей у детей с РАС нами выявлено, что IQ в пограничной зоне (70-79) и выше (группа СИ, с сохранным интеллектом) было у 139 (53,7%) детей, имеющих количество баллов по шкале CARS от 1,5 до 2,5 в сферах I, VII, VIII, XI, XII, XIV. Интеллект ниже нормы (69 и ниже) и баллы по шкале CARS от 3,0 до 4,0 в

вышеуказанных сферах – группа с умственной отсталостью (УО) имели 120 (46,3%) детей. Средние показатели балльной оценки всех сфер по шкале CARS были достоверно выше ($p < 0,001$) в обеих группах – СИ и УО в сравнении с показателями КГ, а также, показатели при УО были достоверно выше ($p < 0,001$) относительно показателей при СИ.

Проведение факторного анализа основных клинических симптомов не позволило выделить четкие фенотипические группы больных с РАС, поэтому клинические группы рассматривались отдельно по степени тяжести заболевания, уровню гиперактивности, уровню интеллекта, а также от наличия либо отсутствия пороков развития головного мозга.

Проведенное комплексное клинико-лабораторное обследование и оценка в основных клинических группах состояния нейротрансмиттерных, нейротрофических, стресс-лимитирующих систем позволило выявить следующие отклонения у детей с РАС.

Уровень серотонина, являющегося важным нейромодулятором, был достоверно снижен ($p < 0,001$) у всех детей с РАС в сравнении со здоровыми детьми, указывая на его системную дисфункцию. Установленные показатели были значимо ниже у детей с тяжелой степенью заболевания, имеющих симптомы гиперактивности, разной выраженности умственную отсталость, наличием органической патологии развития мозга, выявленных при д. Выявлено, что дети с РАС, имеющие более выраженные клинические симптомы имели достоверно низкие значения серотонина ($p < 0,001$) в сравнении с детьми с умеренной клинической симптоматикой.

Результаты исследования позволили установить наибольшие средние и умеренные отрицательные достоверные ($p < 0,01$) взаимосвязи серотонина с такими клиническими симптомами, как взаимоотношение с людьми, визуальные, слуховые, вкусовые, тактильные реакции (либо сниженная, либо повышенная чувствительность), вербальная и невербальная коммуникации, уровень интеллекта.

Таким образом, снижение уровня серотонина способствовало ослаблению функций серотонинэргической модулирующей системы головного мозга у детей с аутизмом и являлось фактором, который ухудшал течение и возможно, прогноз заболевания, обусловленный усилением эксайтотоксических и аноксических процессов, способствовал появлению агрессивности, тревожного и депрессивного синдромов, нарушению сна и аппетита.

Уровень нейромедиатора GABA был достоверно снижен в ОГ ($p < 0,001$) в сравнении со здоровыми детьми. Однако, в отличие от нейротрансмиттера серотонина, показатели GABA у детей без ГА, с сохранным интеллектом, средней степенью тяжести и не выраженными клиническими симптомами по шкале CARS находились в пределах возрастной нормы. Достоверно сниженные значения GABA были у детей с тяжелой степенью заболевания, имеющих симптомы гиперактивности, умственную отсталость и более тяжелые клинические симптомы заболевания по шкале CARS ($p < 0,001$) и не имели выраженной зависимости от аномалий развития головного мозга, и его значения были равномерно снижены у детей без и с пороками развития головного мозга ($p < 0,001$) с достоверной ($p < 0,05$) разницей между группами.

Наличие более значимых отрицательных средних и умеренных корреляционных связей между GABA и сферами визуальной, слуховой реакций, развитием речи, невербальной коммуникации, уровнем активности и интеллектом, свидетельствовали о важной роли данного нейромедиатора в патогенезе заболевания. Снижение уровня GABA, который является ингибирующим нейромедиатором ЦНС, может запускать патогенетический механизм, способствующий росту уровня глутамата, запускающего процессы эксайтотоксичности, чем может приводить к нейродегенерации и когнитивной дисфункции. Угнетение ГАМК-ергических синапсов приводит к нарушению контроля GABA над ионно-электролитным равновесием с последующим формированием стойкого синаптического потенциала деполяризации, что в дальнейшем приводит к нарастанию процесса возбуждения нейронов.

Таким образом, дисфункция ГАМК-ергической системы может выступать посредником формирования социально избегающего поведения у детей с РАС и повышения возбуждения в головном мозге, способствовать появлению пароксизмальной активности головного мозга и снижению когнитивных процессов.

Важной составной частью качественного адаптационного ответа является опиоидная система, главным назначением которой является защита от различных повреждений, усиление обезболивания, слаженность работы органов и тканей на уровне целого организма. Так, один из важных регуляторных пептидов β -эндорфин, был достоверно повышен у детей с РАС в ОГ ($p < 0,001$) в сравнении с КГ.

Нашим исследованием установлено, что показатели β -эндорфина в подгруппах детей с тяжелой степенью, выраженной гиперактивностью и имеющих умственную отсталость были достоверно выше в сравнении с КГ и с подгруппами со средней степенью тяжести, без гиперактивности и сохранным интеллектом ($p < 0,001$), а значения β -эндорфина в подгруппах средней степени тяжести, без выраженных признаков гиперактивности и не выраженными клиническими симптомами заболевания по шкале CARS не имели достоверных отличий в сравнении со здоровыми сверстниками. У детей с наличием либо отсутствием аномалий развития головного мозга не имелось достоверной разницы между подгруппами, что подтверждалось и отсутствием значимости различий между средними показателями между этими группами методом дисперсионного анализа ($F_{1/1\text{ df}} = 0,0376$, $p = 0,8463$).

Важная роль β -эндорфина в формировании клинических симптомов в сфере адаптации к изменяющимся условиям, вкусовых, обонятельных, осязательных реакциях, а также, уровне активности подтверждалась наличием более значимых положительных умеренных корреляционных связей между изучаемыми показателями.

Повышение уровня β -эндорфина у детей с аутизмом, имеющих тяжелую клиническую симптоматику, с выраженной гиперактивностью и аффективными реакциями, свидетельствовало о напряжении в функционировании адаптации

организма к стрессу, что может способствовать не только развитию, но и поддержанию данной симптоматики на протяжении жизни, изменять стресс-реакции и ослаблять его контролирующую функцию над другими нейротрансмиттерами.

Содержание окситоцина было снижено с высокой степенью достоверности во всех группах детей с РАС ($p < 0,01$), однако, в подгруппах детей со средней тяжестью болезни, без выраженных признаков гиперактивности и сохранным интеллектом, его значения имели меньшие различия ($p < 0,05$) в сравнении со здоровыми детьми. Показатели в подгруппах детей с наличием либо отсутствием аномалий развития головного мозга были достоверно ниже ($p < 0,001$) в сравнении с КГ.

Учитывая тяжесть клинической симптоматики, уровень окситоцина имел достоверно ($p < 0,001$) более низкие значения при выраженных клинических симптомах во всех сферах шкалы CARS и при умеренной симптоматике в сферах взаимоотношения с людьми, эмоциональной, визуальной реакциях, боязни или нервозности и вербальной коммуникации у детей с аутизмом, что свидетельствовало об ослаблении синтеза либо наличия дисфункции окситоцина, и возможно, нарушений в нейронах паравентрикулярных и супраоптических ядрах гипоталамуса, продуцирующих данный пептидный гормон. Полученные данные свидетельствовали об участии окситоцина в патогенезе заболевания, оказывая существенное влияние в развитии более тяжелой формы аутизма, стремлению к изоляции либо склонности к аффективным неконтролируемым реакциям, нарушению социального поведения, уменьшению взаимоотношения с окружающими людьми.

Анализируя содержание ростовых факторов NGF и BDNF, которые способствуют пролиферации, дифференцировке, поддержанию жизнеспособности и функционированию периферических и центральных нейронов, нами выявлены разные их изменения, подтверждающие выраженность клинических проявлений.

Определение уровня NGF указывало на снижение его во всех группах детей с РАС в сравнении с КГ ($p < 0,001$). Дети с тяжелой степенью заболевания, имеющих симптомы гиперактивности, сниженный интеллект, наличие аномалий развития

головного мозга имели значения NGF достоверно ниже не только в сравнении с КГ ($p < 0,001$), но и с подгруппами с менее выраженной клинической симптоматикой ($p < 0,001$).

Такая же закономерность показателей NGF была во всех сферах шкалы CARS, где уровень NGF в подгруппах с более тяжелой клинической симптоматикой был достоверно ($p < 0,001$) ниже в сравнении с подгруппами при умеренно выраженном аутизме, которые также были достоверно ниже ($p < 0,001$) в сравнении с группой здоровых детей, что подтверждалось наличием между ними отрицательных средних и сильных корреляционных связей. Снижение уровня NGF у всех детей с РАС, под влиянием которого происходит увеличение анаболической активности в нейронах, синтез нейротрансмиттеров, продукция структурных белков, могли способствовать существенному снижению нейропластичности и нейропротекции, нарушению дифференцировки нейронов, снижению активности спрутинга вегетативных волокон, обеспечивающие усиление как существующих нейрональных связей, так и стимуляцию к образованию новых межнейрональных связей, значительно усугубляя симптомы аутизма.

Уровень BDNF имел существенные отличия по группам. Так, его значения у детей со средней тяжестью заболевания, без симптомов гиперактивности и с неизменным интеллектом достоверно не отличались от КГ, тяжелые проявления заболевания с гиперактивностью и умственной отсталостью показывали достоверно низкие значения ($p < 0,001$) в сравнении с КГ. В подгруппах с наличием либо отсутствием аномалий развития головного мозга уровень BDNF был достоверно равномерно снижен во всех группах ($p < 0,001$), свидетельствуя об отсутствии у детей с РАС четкой зависимости дисбаланса данного нейротрофина от гипоксически-ишемических повреждений нейронов.

Аналогичная закономерность показателей BDNF отмечалась в выраженности клинической симптоматики по шкале CARS, имея достоверно ($p < 0,001$) более низкие значения в подгруппах с тяжелой клинической симптоматикой в сравнении с

подгруппами с менее выраженными симптомами заболевания и с КГ, а все клинические симптомы в сферах шкалы CARS в подгруппах с умеренным аутизмом имели значения BDNF, достоверно не отличающиеся от показателей КГ.

Наличие большого количества отрицательных средних корреляционных связей BDNF с клиническими симптомами по использованию предметов и объектов, сенсорными реакциями, вербальной и невербальной коммуникацией и уровнем интеллектуального развития указывали на важную его роль в когнитивных и адаптационных процессах.

Позитивным прогностическим критерием, способствующем адекватной компенсации нарушенных функций, постепенной инклюзии в общество, социализации детей явилось отсутствие изменений уровня BDNF у детей с легкими симптомами. Однако, снижение экспрессии BDNF у детей с РАС с более тяжелой клинической симптоматикой способствовало ослаблению нейропротективной функции в условиях эксайтотоксичности за счет снижения индуцируемой BDNF тирозинкиназной активности. Ослабление участия BDNF в поддержании функции холинергической передачи между нейронами переднего мозга способствовало ослаблению процессов памяти и обучения, что в свою очередь оказывало неблагоприятное воздействие на интеллектуальные способности, адаптационные реакции детей с РАС.

Важное значение имело определение у детей с РАС уровня шаперонов, обладающих выраженным энерготропным действием, непосредственно связанным со степенью антиоксидантного воздействия, при одновременном снижении процессов окислительного разрушения белков в условиях стресса, обеспечивая повышение стресс-лимитирующих функции.

Полученные результаты Hsp27 и Hsp70 имели однонаправленные изменения и их уровень у детей, имеющих среднюю степень тяжести заболевания, без выраженных симптомов гиперактивности, с сохранным интеллектом, и в подгруппах с невыраженной клинической симптоматикой в сферах по шкале CARS достоверно не

отличались от здоровых детей, а с тяжелой степенью тяжести, с аффективными, гиперактивными состояниями, с умственной отсталостью и выраженной клиникой были достоверно ниже ($p < 0,001$) в сравнении с КГ. В подгруппах с наличием или отсутствием аномалий развития головного мозга уровень Hsp27 и Hsp70 были достоверно снижены ($p < 0,01$) в сравнении со здоровыми сверстниками.

Наличие большого числа значимых отрицательных средних и сильных корреляционных связей между показателями Hsp27, Hsp70 и балльной оценкой сфер по шкале CARS свидетельствуют о важной их роли в патогенезе развития более тяжелой клинической симптоматики.

Учитывая, что шаперон Hsp27 осуществляет защиту нервной клетки от стресса и тормозит внешнего путь апоптоза, то низкие значения Hsp27 у детей с аутизмом при тяжелой степени заболевания и выраженных клинических проявлениях, могут снижать их антиапоптотическую функцию. При этом ослабляются нейропротективные свойства головного мозга и увеличивается вероятность острой постгипоксической гибели нейронов путем развития некроза, а реализуемый при этом оксидативный стресс оказывает непосредственную роль в формировании митохондриальной дисфункции и нарушений энергетического метаболизма.

Сниженный уровень Hsp70 у детей с РАС может участвовать в парабиозе и даже некрозе нервных клеток, влияя на ослабление функции клеток по снижению агрегации окислительно поврежденных белков в условиях энергетического голодания. Также, сниженные значения Hsp70 в условиях недостаточного обеспечения мозга кислородом ослабляют работу компенсаторных шунтов энергопродукции, так как энерготропный эффект Hsp70 в любых стрессовых ситуациях связан с быстрым переключением на дополнительные шунты.

У 52 (20%) детей исследуемой группы, по данным МРТ, отмечались аномалии развития головного мозга, а в анамнезе установлены факторы риска гипоксически-ишемического поражения ЦНС. Поэтому нами проведено определение уровня главного маркера постгипоксического повреждения мозга – белка астроцитарной глии

S100B. Содержание протеина S100B было зависимо от выраженности клинической симптоматики, имея достоверно ($p < 0,001$) повышенные значения в группах детей с тяжелой степенью, выраженной гиперактивностью, сниженным интеллектом, наличием аномалий развития головного мозга и более выраженной симптоматики во всех сферах шкалы CARS в сравнении со здоровыми детьми, а показатели у детей, имеющих среднее по тяжести течение заболевания, без выраженной гиперактивности, сохранным интеллектом, без аномалий развития головного мозга и умеренно выраженными симптомами заболевания не имело достоверных отличий с группой сравнения. Так, оказывая при нормальной концентрации нейропротективное действие, повышенный уровень белка S100B у детей с РАС реализует контроль над нейродегенеративным поражением ЦНС, тем самым реализуя проапоптотический механизм действия. Однако, несмотря на наличие значимых прямых умеренных корреляционных связей белка S100B с клиническими симптомами РАС, их взаимосвязь была самой слабой (вместе с β -эндорфином) из всех исследованных биохимических показателей, тем самым указывая о незначительной роли данных протеинов в патогенезе заболевания.

Проведение факторного анализа и обнаружения скрытых факторов, коррелирует между исследуемыми клиническими группами и биохимическими показателями, что и позволило выделить три основных фактора. Фактор F1, на долю которого приходился наибольший процент организованной дисперсии - 41,3% (expl. Var. = 5,7832 (дисперсия), Prp. Totl = 0,4130 (доля дисперсии)), получил название «фактора нейропротекции», потому что определены его определяющие показатели – нейротрофины, нейротрансмиттеры, шапероны, участвующие в адаптации и защите от повреждающих факторов ЦНС (серотонин, GABA, NGF, BDNF, Hsp27, Hsp70, окситоцин), тяжесть заболевания и уровень интеллектуального развития. Фактор F2, значимость которого составила 14,04% (expl. Var. = 1,9667 (дисперсия), Prp. Totl = 0,1404 (доля дисперсии)), называется «фактор гипоксии», у него имеются собственные составляющие показатели, свидетельствующие об органическом

поражении мозга - это уровень белка S100B, который считается важным маркером поражения головного мозга, указывает на повреждение астроглии, сопровождая нарушение гематоэнцефалического барьера. Фактор F3, значимость которого составила 10,5% (expl. Var. = 1,4789 (дисперсия), Prp. Totl = 0,1056 (доля дисперсии)), можно назвать «фактором гиперактивности», поскольку он наиболее сильно нагружает признаки, связанные с уровнем гиперактивности и адаптации, четко выделяя составляющие его показатели – β -эндорфин, гиперактивность и несколько в меньшей степени ГАВА, способствуя дисфункции стресс-реализующих и стресс-лимитирующих реакций.

Таким образом, скрытые внутренние признаки (факторы), которые определяют значения наблюдаемых параметров, дают возможность обнаруживать состояние пациентов на очень ранних стадиях отклонений, а также патогенетические особенности развития и, соответственно, предположить направление лечебных и реабилитационных мероприятий у детей с РАС.

Полученные данные изменений и особенностей изученных нейротрансмиттерных, нейротрофических, нейропротективных, стресс-лимитирующих показателей у детей с РАС подтверждались большим количеством корреляционных взаимосвязей между ними. Так, серотонин имел достоверные прямые средние взаимосвязи ($p < 0,01$) с белками Hsp70 и Hsp27 ($r = 0,52$ и $r = 0,58$ соответственно), демонстрируя его влияние на экспрессию шаперонов, тем самым повышая нейропротективные и антиапоптотические свойства нервной системы, регулируя стресс-реакции. Наличие умеренной прямой взаимозависимости с окситоцином и ГАВА указывали ($r = 0,46$; $r = 0,47$ соответственно) на модулирующую функцию серотонина в отношении других нейротрансмиттеров, а умеренная прямая связь с NGF и BDNF ($r = 0,46$ и $r = 0,48$ соответственно) подтверждали данные о его влиянии на тирозинкиназную активность и стимуляцию синтеза нейротрофических факторов, оказывая тем самым выраженное нейропротективное действие. Менее выраженная умеренная обратная корреляционная связь с β -эндорфином ($r = - 0,31$)

способствовала ослаблению регулирующего влияния β -эндорфина на нейромодуляторы и реализацию адекватной стресс-реакции. Наличие умеренной обратной взаимосвязи серотонина с белком S100B ($r = - 0,38$) может указывать на ослабление серотонинергической модулирующей системы, оказывающей нейропротективное действие. Полученные данные указывали на одну из ключевых позиций серотонина в патогенезе аутизма.

Проявлением важной роли ингибирующего нейромедиатора GABA, являющегося одним из регулирующих нейротрансмиттеров в нервной системе, явились стойкие прямые средние корреляционные связи с шаперонами Hsp27 и Hsp70 ($r = 0,61$; $r = 0,59$ соответственно), демонстрируя его модулирующее влияние на стресс-лимитирующие реакции. Прямые средние корреляционные связи GABA с нейротрофинами NGF и BDNF ($r = 0,59$ и $r = 0,59$ соответственно) указывали на стимулирующее влияние нейротрофинов в его синтезе, а также, с нейропептидом окситоцином ($r = 0,54$), способствуя снижению метаболической дисфункции у детей с РАС и развитию умеренной компенсации измененных эмоциональных и сенсорных реакций. Отрицательная умеренная связь с β -эндорфином ($r = - 0,39$) могла ослаблять ингибирующее влияние GABA на нервную систему и повышать проявление дисфункции стресс-реакций. На возможность нарушений в астроглии и появлению изменений в проницаемости гематоэнцефалического барьера указывало наличие отрицательной умеренной связи с белком S100B ($r = - 0,41$).

Не менее важным в патогенезе заболевания являлся окситоцин, который имел достоверные ($p < 0,05$) средние прямые связи с нейротрофинами NGF и BDNF, шаперонами Hsp27 и Hsp70 ($r = 0,62$; $r = 0,68$; $r = 0,62$ и $r = 0,61$ соответственно), указывая на их важную роль в нейропротективных функциях, защищая клетки мозга от эксайтотоксических процессов и апоптоза. Умеренная обратная связь с белком S100B ($r = - 0,34$) влияла на метаболические процессы в нейроглии и поддерживала протекцию нервных клеток от действия вредных факторов.

Шаперон Hsp27 имел наибольшее число достоверных ($p < 0,01$) средних прямых связей с нейротрансмиттерами, нейротрофинами и белком Hsp70. Его взаимосвязь с ростовыми факторами NGF и BDNF ($r = 0,68$; $r = 0,68$ соответственно) и шапероном Hsp70 ($r = 0,66$ соответственно) указывали на их взаимное влияние на регуляцию защитных приспособительных механизмов в нервной системе. Шаперон Hsp70 также, как и шаперон Hsp27 имел большое число достоверных ($p < 0,01$) средних прямых связей не только с нейротрансмиттерами, но и с нейротрофинами NGF и BDNF ($r = 0,65$; $r = 0,57$ соответственно), демонстрируя его значение в репаративных и нейропротективных процессах. Его связь с шапероном Hsp27 указывала на тесные компенсаторные механизмы между шаперонами и возможность взаимно дополнять и заменять нарушенные функции друг друга, переводя метаболические процессы на дополнительные шунты. Умеренная обратная связь Hsp27 с β -эндорфином ($r = - 0,3$) была не выражена и указывала на ослабление его влияния на адаптационные реакции и возможную десинхронизацию основных физиологических процессов, связанных со стресс-лимитирующими и стресс-реализующими реакциями.

Выявленная достоверная ($p < 0,05$) средняя прямая корреляционная связь ростового фактора NGF с нейротрофином BDNF ($r = 0,68$) указывала на интегрирующую роль нейротрофинов, их совместное нейропротективное действие, способность ослаблять и компенсировать основные десинхронизирующие процессы в нервной системе. Наличие умеренных обратных связей нейротрофинов NGF и BDNF с белком S100B ($r = - 0,31$; $r = - 0,37$ соответственно) указывали на ослабление нейропротективных свойств нервной системы при гипоксически-ишемических повреждениях нервной системы. Сохранение достоверной ($p < 0,01$) умеренной обратной корреляционной связи NGF с β -эндорфином ($r = 0,31$) и отсутствие взаимозависимости BDNF с β -эндорфином способствовали ослабленному влиянию данных нейротрофинов на дисфункциональные нарушения и дисбалансу функциональной активности стресс-реакций.

Проведенный корреляционный анализ позволил установить, что ГАВА, окситоцин, факторы роста NGF и BDNF, шапероны Hsp27 и Hsp70 имели высоко значимые ($p < 0,01$) прямые средние взаимосвязи между собой, а серотонин - с Hsp27 и Hsp70, что свидетельствовало о ведущем их положении в патогенезе аутизма, в то время, как белок S100B и β -эндорфин оказывали более симптоматическое влияние на патогенетические механизмы и включались при определенных условиях (наличие аномалий развития головного мозга).

В большинстве случаев дисбаланс нейротрансмиттерной, нейротрофической, стресс-лимитирующей систем зависел от индивидуальных особенностей ребенка и тяжести клинических проявлений заболевания. После проведения подробного анализа жалоб и клиническо - функциональных особенностей обследованных детей, используя дисперсионный, факторный, корреляционный анализ, выявив значимые взаимосвязи патофизиологических отклонений с основными клиническими симптомами заболевания, нами было установлено, что все дети с РАС, независимо от выраженности и тяжести клинических симптомов имели дисфункцию и депрессию серотонина, окситоцина и нейротрофина NGF, что, в свою очередь, значительно ослабляло нейропротективные, нейрометаболические, нейромодуляторные процессы головного мозга, способствуя повышению гиперактивности, агрессии, аффективных состояний, нарушению социальных взаимоотношений, снижению памяти, интеллекта.

Уровень ГАВА, β -эндорфина, BDNF, Hsp27, Hsp70 и S100B имели выраженную зависимость в отклонении показателей от нормы с тяжестью заболевания и выраженностью клинических проявлений, что указывало на включение данных нейротрансмиттеров, нейротрофинов, шаперонов в патогенез заболевания при тяжелых формах РАС. Развитие у детей выраженной метаболической дисфункции оказывало усугубляющее влияние на клинические проявления, утяжеляло симптоматику аутизма, снижало функции адаптационных механизмов, изменяло баланс между стресс-реализующими и стресс-лимитирующими реакциями. У детей с

менее выраженными клиническими проявлениями аутизма отмечены хорошие компенсаторные возможности, сохранность многих адаптационных, нейротрофических, нейропротективных механизмов, что являлось положительным прогностическим признаком у данного контингента пациентов, возможность их социализации и инклюзии в общественную жизнь, получение образования и профессиональных навыков, улучшение и повышение качества их жизни.

Таким образом, целесообразным явилась оценка влияния разных методов лечения на динамику выявленных биохимических изменений, а также, разработка дифференцированного подхода к назначению комплексов СКЛ с учетом выраженности клинико-патогенетических особенностей.

В соответствии с исследовательскими задачами по контролю эффективности применяемых санаторных комплексов лечения, исходную группу детей с РАС разделили на четыре группы методом простой рандомизации, зависящие от применяемых комплексов:

I группа (n = 30) получили базисный курс СКЛ, которое включало: полноценное сбалансированное питание; режим дня – общий, щадящий или щадяще-тонизирующий; использовались климатические факторы в дозированной аэротерапии, гелиотерапии и талассотерапии по I-II режиму, учитывая сезон года и состояние пациента; лечебная физкультура индивидуально, ежедневно; ручной общий массаж, на курс 10 процедур, через день, длительностью 20 минут; занятия с дефектологом в течение 30-40 минут, через день, №10. Медикаментозная терапия включала только базисные препараты, назначенные психиатром по месту жительства на длительный срок, и отмена которых могла быть связана с резким ухудшением клинической симптоматики основного заболевания.

II группа (n = 92) на фоне базисного СКЛ получили курс бальнеотерапии. Из них:

II-A группа (n = 44) - курс йодобромных ванн, которые проводились через день при температуре воды 37-36°C, длительностью 10 минут, курс лечения 10 дней.

II-Б группа (n = 48) - курс ванн с бишофитом, которые проводились при температуре воды 36-35°C, продолжительностью 10 минут, на курс лечения 10 процедур, проводимых через день.

III группа (n = 93) на фоне базисного СКЛ получили курс гидрокинезотерапии. Из них:

III-А группа (n = 46) - курс лечебного плавания, который включал 10 ежедневных занятий при t воды – 25-37⁰С, с обучением навыкам простого плавания по методике Булгаковой Н.Ж. или проплыва ограниченного расстояния, а также проведение в воде во время процедуры бальнеотерапии физических упражнений под контролем реабилитолога.

III-Б группа (n = 47) – курс лечебного плавания с элементами погружений и занырявания. Комплекс включал 10 занятий при t воды – 25-27⁰С, с обучением и закреплением навыков простых элементов плавания в сочетании со свободным погружением или нырянием в длину и глубину с помощью игр или вспомогательных предметов совместно с реабилитологом. При этом методе ребенок самостоятельно дозирует свое пребывание под водой (кратковременные – 1-6 сек. гипоксические эпизоды), но также под контролем реабилитолога.

IV группа (n = 44) на фоне базисного СКЛ получили курс иппотерапии. Занятия проводились по стандартной схеме – каждый день по 30 минут, №10 на базе ФГБУ «Евпаторийского военного детского клинического санатория имени Е.П. Глинки» МО РФ. ИТ проводилась под контролем врача - специалиста, инструктора-реабилитолога и, при участии, одного из родителей. Первые занятия начинались со знакомства с животным, кормлением, сидением на лошади, и в дальнейшем, овладением навыками езды верхом (катание на лошади верхом в медленном темпе с поддержкой инструктором).

По анамнестическим данным большинство детей с РАС по месту жительства посещали коррекционные детские сады, школы, постоянно проходили (2-3 раза в году

в местных реабилитационных центрах) психо-коррекционную поддержку, однако, на санаторное лечение 173 (56,2%) ребенка поступили впервые.

Продолжительность СКЛ составляла 21-24 дня. Каких-либо осложнений, аллергических реакций или отказа пациентов от курса СКЛ не наблюдалось. Оценка эффективности исследованных методов лечения у детей с РАС проводилась с условным выделением трех уровней: высокая эффективность – динамика клинических и биохимических показателей имела значимость выше $p < 0,01$; средняя эффективность – динамика показателей от $p < 0,05$ до $p < 0,01$ и слабая эффективность при динамике показателей $p > 0,05$ и положительной тенденции.

После проведенного базисного комплекса СКЛ в большинстве сфер положительная динамика отмечалась у детей с тяжелой степенью заболевания, при средней степени выраженности клинических симптомов положительные изменения касались сфер боязни или нервозности ($p = 0,04$) и визуальной реакции ($p = 0,0043$), дети стали лучше осматривать предлагаемые объекты, меньше использовать боковое зрение и акцентировать взгляд на своем изображении в зеркале.

В процессе СКЛ у детей I группы уровень серотонина и ГАВА существенно не изменился и исходно сниженные во всех группах показатели серотонина достоверно ($p = 0,043$) повысились только при тяжелой степени тяжести, а уровень ГАВА имел только тенденцию к повышению, что не способствовало снижению дисфункции данных нейротрансмиттеров и позитивному изменению клинических нарушений.

Исходно повышенный уровень β -эндорфина после проведенного базисного СКЛ достоверно повысился во всех рассматриваемых группах ($p < 0,05$), подтверждая значение данного нейропептида, как адаптационного и быстро реагирующего на сдвиги окружающей среды. Однако, такое стимулирующее воздействие данного комплекса лечения необходимо учитывать при тяжелых проявлениях заболевания, аффективных состояниях, выраженных стереотипиях, так как данный комплекс может изменять и усиливать стресс-реализующие процессы, приводить к дисфункции стресс-системы и нарушать адаптационные и компенсаторные механизмы.

Улучшению социализации, общению с родными и окружающими, повышению контактности и возможности хорошей поведенческой компенсации способствовало достоверное увеличение уровня окситоцина у детей, имеющих среднюю степень тяжести ($p = 0,0001$), без выраженной гиперактивности ($p = 0,0033$), с сохранным интеллектом ($p = 0,0001$) и с аномалиями развития головного мозга ($p = 0,0033$).

Показатели ростовых факторов NGF и BDNF в процессе СКЛ имели однонаправленные изменения. Так, достоверно увеличились оба нейротрофина у детей с РАС, имеющих тяжелую форму заболевания ($p = 0,007$; $p = 0,0026$ соответственно), без гиперактивности ($p = 0,012$; $p = 0,011$ соответственно), с умственной отсталостью ($p = 0,007$; $p = 0,008$ соответственно), имеющих аномалии развития головного мозга ($p = 0,012$; $p = 0,011$ соответственно), что демонстрирует усиление нейротрофических и нейропротективных свойств нервной системы, оказывая стимулирующее воздействие на метаболизм ростовых факторов.

На исходно сниженные показатели шаперонов Hsp27 данный комплекс лечения оказывал самое сильное стимулирующее действие, достоверно повысив значения во всех рассматриваемых группах. Так, достоверно увеличился его уровень у детей с РАС, имеющих среднюю и тяжелую формы ($p = 0,0007$; $p = 0,0027$ соответственно), без и с гиперактивностью ($p = 0,028$; $p = 0,0001$ соответственно), с сохранным интеллектом и умственной отсталостью ($p = 0,0001$; $p = 0,003$ соответственно), без и с аномалиями развития головного мозга ($p = 0,028$; $p = 0,0001$ соответственно), что значительно усиливало стресс-лимитирующие функции организма и нейропротективные свойства нервной системы, способствуя защите нервных клеток от апоптоза, эксайтотоксической гибели, реализации эпигенетических нарушений. Уровень Hsp70 не имел достоверно значимых различий в показателях до и после лечения, однако, отмечалась тенденция к повышению исходно сниженных в сравнении с КГ значениях, что указывало на позитивное, но не эффективное воздействие базисного СКЛ в отношении данного шаперона, который имеет важное значение в развитии компенсаторных механизмов защиты и повышению

нейропротективных функций. Также, не выявлено влияния базисного СКЛ на исходно повышенные показатели белка S100B, что не способствовало нормализации гипоксически-ишемических механизмов повреждения у детей с тяжелыми формами заболевания.

Влияние базисного СКЛ на дисфункциональные изменения, снижение дисбаланса между нейромодуляторами и стресс-лимитирующими факторами подтверждалось усилением достоверных прямых корреляционных связей серотонина с шаперонами Hsp27 и Hsp70 ($r = 0,6332, p = 0,003$; $r = 0,6507, p = 0,0012$), а повышение умеренных связей между β -эндорфином и шаперонами Hsp27 и Hsp70 ($r = 0,472, p = 0,037$; $r = 0,445, p = 0,026$) демонстрировало активацию стресс-систем, которая, возможно, не во всех случаях может приводить к позитивным сдвигам в реализации процессов адаптации.

Таким образом, после проведенного базисного комплекса СКЛ достоверно отмечалась положительная динамика уровня окситоцина, нейротрофинов NGF и BDNF, а также, выраженная стимуляция синтеза шаперона Hsp27, оказывая нейротрофический, нейропротективный, стресс-лимитирующий эффекты. Показатели β -эндорфина после лечения достоверно повысились, что необходимо учитывать, назначая комплекс базисного СКЛ у детей с РАС, имеющих повышенную гиперактивность, агрессию, аутоагрессию, аффективные состояния, так как данная симптоматика может усилиться. Такие нейротрансмиттеры как серотонин, ГАВА, шаперон Hsp70 и протеин S100B оставались без достоверно значимой динамики. Однако, данный комплекс СКЛ оказывал общеукрепляющее, стимулирующее, тонизирующее действия, что может быть использовано в реабилитационном комплексе у детей с РАС с умеренными клиническими симптомами, умственной отсталостью, без выраженной гиперактивности, имеющих доминирующие симптомы безразличия к окружающим, ослабленные сенсорные реакции, стремящихся к уединению.

Включение в базисный комплекс СКЛ курса йодобромных ванн позволило существенно позитивно изменить клинико-патогенетические механизмы заболевания. У детей II-A группы лечения достоверная динамика клинических изменений была однонаправленной в ОГ, при средней и тяжелой степенях тяжести, более выраженная в отношении симптомов гиперактивности, нервозности, адаптации, неконтролируемых эмоциональных и первазивных сенсорных реакций. Однако, в отношении вербальной и невербальной коммуникации, когнитивных дисфункций данный метод не был достаточно эффективен, имея только положительную тенденцию.

Комплекс СКЛ с курсом йодобромных ванн способствовал общему тонизирующему воздействию на синтез серотонина в ОГ, при средней и тяжелой степенях тяжести ($p = 0,001$) и ГАВА при тяжелой степени ($p = 0,005$), тем самым оказывая слабое воздействие на специфические симптомы заболевания и не уменьшая выраженные нейромодуляторные дисфункции.

Исходно повышенные значения β -эндорфина достоверно снизились почти во всех рассматриваемых группах ($p < 0,001$), кроме детей с не выраженной двигательной активностью и средней степенью тяжести, уровень которых не отличался от референсных значений, демонстрируя высокую эффективность применения йодобромных ванн у детей с РАС при выраженных симптомах заболевания и оказывая седативное, релаксирующее воздействие, способствуя снижению стресс-реализующих и повышению стресс-лимитирующих реакций.

Существенное дифференцированное влияние йодобромных ванн на центральные гипоталамо-гипофизарные механизмы регуляции подтверждалось достоверным повышением окситоцина у детей с РАС в ОГ, имеющих среднюю и тяжелую степени ($p = 0,001$; $p = 0,002$; $p = 0,001$ соответственно), группах без гиперактивности, сохранным интеллектом и с аномалиями развития головного мозга ($p = 0,001$; $p = 0,0001$; $p = 0,0033$ соответственно), что оказывало положительное

воздействие не только в отношении стресс-реакций, но и улучшении социальных контактов и связей.

Показатели ростовых факторов NGF и BDNF во II-A группе имели однонаправленные изменения с более выраженной динамикой BDNF. Так, достоверно увеличились оба нейротрофина у детей с РАС в ОГ ($p = 0,001$), имеющих тяжелую форму заболевания ($p = 0,02$; $p = 0,001$ соответственно), умственную отсталость ($p = 0,007$; $p = 0,008$ соответственно), аномалии развития головного мозга ($p = 0,012$; $p = 0,011$ соответственно), а BDNF значимо увеличился и в группах со средней степенью тяжести ($p = 0,001$) и без выраженной гиперактивности ($p = 0,027$). Таким образом, йодобромные ванны оказывали выраженное нейропротективное и нейротрофическое действия, что имело отражение в улучшении клинических показателей (снижение нервозности, агрессии, фобий, повышение адаптивных реакций, улучшении контактности детей).

Максимально эффективным данный комплекс лечения был в отношении исходно сниженного уровня шаперона Hsp27, оказывая стимулирующее действие и достоверно повысив значения во всех рассматриваемых группах. Так, его уровень достоверно увеличился у детей в ОГ ($p = 0,001$), имеющих среднюю и тяжелую формы заболевания ($p = 0,001$), без гиперактивности ($p = 0,0478$), гиперактивностью ($p = 0,0001$), с сохранным интеллектом ($p = 0,0001$), умственной отсталостью ($p = 0,003$), без и с аномалиями развития головного мозга ($p = 0,0001$; $p = 0,028$ соответственно), что свидетельствовало о выраженном воздействии йодобромных ванн на нейропротективные и стресс-лимитирующие реакции. В отношении шаперона Hsp70 воздействие было общим, достоверно повысив его уровень в ОГ и при тяжелой степени тяжести ($p = 0,001$).

Умеренную эффективность йодобромные ванны оказывали в отношении исходно повышенного уровня S100B, достоверно снизив в ОГ, группах с тяжелой и средней степенями тяжести ($p = 0,001$), с повышенной гиперактивностью ($p = 0,03$), умственной отсталостью ($p = 0,037$), без аномалий развития головного мозга ($p = 0,03$),

что указывало на улучшение функции гематоэнцефалического барьера, снижение нейродегенеративного и проапоптотического действий.

Положительная динамика большинства клиничко-лабораторных показателей после проведенного СКЛ с применением йодобромных ванн сопровождалась усилением достоверных положительных корреляционных связей между окситоцином и шаперонами Hsp27 и Hsp70 ($r = 0,648$, $p = 0,0271$; $r = 0,6322$, $p = 0,0018$), указывая на влияние данного комплекса на центральные механизмы регуляции и улучшения связей с периферическими стресс-лимитирующими факторами, что значительно регулировало измененные стресс-реакции. Незначительное ослабление умеренных связей между β -эндорфином и шаперонами Hsp27 и Hsp70 ($r = 0,3845$, $p = 0,0017$; $r = 0,3328$, $p = 0,0392$) способствовало снижению влияния эндорфинов на активацию периферических стресс-систем и повышению стресс-лимитирующих функций, что снижало гиперреактивные реакции у детей с РАС. Повышение умеренных обратных связей между окситоцином и белком S100B ($r = 0,3647$, $p = 0,025$) реализовывало позитивное действие нейропептида в нормализации окислительно-восстановительных реакций, снижении эксайтотоксических процессов, усилении нейропротективных свойств нервной системы.

Таким образом, включение в СКЛ курса йодобромных ванн способствовало достоверной положительной динамике уровня β -эндорфина и шаперона Hsp27 во всех группах, окситоцина в группах с невыраженной клинической симптоматикой, нейротрофинов NGF и BDNF, протеина S100B у детей с гиперактивностью, аффективными состояниями, умственной отсталостью, наличием аномалий развития головного мозга, тем самым, оказывая антиапоптотический, нейротрофический, нейропротективный, стресс-лимитирующий, седативный, успокаивающий эффекты. Показатели серотонина, ГАВА и шаперона Hsp70 в большинстве групп оставались без достоверно значимой динамики. Положительная динамика данных биохимических показателей была не дифференцированной и коррелировала с улучшением клинических данных, оказывая максимальный эффект в снижении

гиперактивности, агрессии, нервозности, фобий, повышении адаптации к изменениям, и менее выраженное действие на когнитивные и речевые функции.

У детей с РАС II-Б группы лечения с применением бишофитовых ванн достоверные клинические изменения отмечались в ОГ, при средней и тяжелой степенях тяжести в сферах взаимоотношения с близкими, родными и окружающими людьми, улучшение и во многих случаях нормализацию многих измененных сенсорных реакций, вербальной и невербальной коммуникациях, улучшение когнитивных функций. Дети с РАС стали проявлять интерес именно к людям, смотреть в глаза, пытаться при отсутствии речи привлечь внимание звуками и жестами, у многих детей с умеренными симптомами заболевания улучшилась речь, память, появился более расширенный словарный запас, что указывало на ноотропное, метаболическое действие бишофитовых ванн. Не выраженная динамика была в снижении симптомов двигательной активности, эмоциональных реакций, нервозности и фобий, стереотипий, демонстрируя более слабое влияние данного комплекса в отношении адаптационных процессов, установлении баланса между стресс-реализующими и стресс-лимитирующими реакциями.

В процессе СКЛ у детей с РАС II-Б группы уровень серотонина достоверно повысился только в ОГ и при тяжелой степени заболевания ($p = 0,01$; $p = 0,001$ соответственно), и ГАВА - при тяжелой степени РАС ($p = 0,005$), демонстрируя его общее влияние на организм детей с РАС.

Исходно повышенные значения β -эндорфина достоверно снизились почти во всех рассматриваемых группах ($p < 0,05$), кроме групп с невыраженной двигательной активностью и средней степенью тяжести, которые исходно находились в референсных пределах, способствуя общему влиянию в нормализации стресс-реакций.

Положительное влияние ванн с бишофитом способствовало благоприятному прогнозу в отношении социализации, контактности, обучаемости детей с умеренно выраженными симптомами заболевания, что подтверждалось достоверным

повышением уровня окситоцина у детей в ОГ, имеющих среднюю и тяжелую степени тяжести ($p = 0,001$; $p = 0,002$; $p = 0,01$ соответственно), без гиперактивности, сохранным интеллектом ($p = 0,001$; $p = 0,0001$ соответственно), с аномалиями развития головного мозга ($p = 0,0033$).

Динамика ростовых факторов во II-Б группе имела однонаправленные изменения с более выраженной динамикой BDNF. Уровень NGF значимо повысился в ОГ и при тяжелой степени тяжести ($p = 0,001$; $p = 0,02$ соответственно), умственной отсталостью и наличием аномалий развития головного мозга ($p = 0,007$; $p = 0,012$ соответственно), указывая на активацию анаболических процессов в нервной системе и усиление нейропротекции. Содержание BDNF увеличилось в ОГ, при средней и тяжелой степенях заболевания ($p = 0,001$), без выраженной гиперактивности и сниженном интеллекте ($p = 0,027$; $p = 0,008$ соответственно), наличием аномалий развития головного мозга ($p = 0,001$; $p = 0,011$ соответственно). Таким образом, в отношении исследуемых нейротрофинов бишофитовые ванны оказывали общий лечебный эффект, оказывая нейротрофическое, нейропротективное, ноотропное действия.

На исходно сниженные показатели шаперона Hsp27 данный комплекс лечения оказывал стимулирующее действие, достоверно ($p < 0,05$) повысив значения во всех рассматриваемых группах, что указывало на выраженное стресс-лимитирующее действие бишофитовых ванн, приводя к улучшению многих сенсорных реакций, снижению стереотипий. Значения шаперона Hsp70 имели тенденцию к повышению, а достоверные изменения были только в ОГ и при тяжелой степени ($p = 0,001$), что указывало о не выраженном воздействии данного комплекса на Hsp70 и менее значимом улучшении стресс-лимитирующих реакций за счет образования дополнительных шунтов.

Высоко эффективным данный комплекс был в повышении антиапоптотических, нейропротективных функций, способствуя снижению исходно повышенных показателей белка S100B в ОГ, при средней и тяжелой степенях тяжести ($p = 0,001$), с

гиперактивностью ($p = 0,03$), умственной отсталостью ($p = 0,037$), без пороков развития головного мозга ($p = 0,03$).

После проведенного СКЛ с применением бишофитовых ванн отмечалось усиление достоверных положительных корреляционных связей между окситоцином и нейротрофинами NGF и BDNF ($r = 0,651$, $p = 0,0076$; $r = 0,6419$, $p = 0,0035$), указывая на влияние данного комплекса на стимуляцию анаболической активности нейронов и повышению нейротрофических и неропротективных механизмов. Ослабление умеренных обратных связей между β -эндорфином и шаперонами Hsp27 и Hsp70 ($r = 0,343$, $p = 0,015$; $r = 0,347$, $p = 0,022$), демонстрировало схожее с йодобромными ваннами снижение влияния эндорфинов на активацию периферических стресс-систем. Повышение умеренных обратных связей между GABA и β -эндорфином ($r = 0,416$, $p = 0,005$), прямых корреляционных связей с серотонином ($r = 0,492$, $p = 0,018$) способствовало снижению медиаторной дисфункции, улучшению модуляторных функций нейротрансмиттеров.

Таким образом, применение в СКЛ курса бишофитовых ванн оказывало положительное действие на динамику уровня β -эндорфина и шаперона Hsp27 почти во всех группах, способствуя нормализации баланса между стресс-реализующими и стресс-лимитирующими реакциями. Значимое повышение окситоцина в группах с невыраженной клинической симптоматикой демонстрировало позитивный прогноз в социализации и коммуникации детей с РАС, усиление синтеза нейротрофинов NGF и BDNF, а также, снижение исходно высокого уровня протеина S100B у детей с гиперактивностью, аффективными состояниями, умственной отсталостью, наличием аномалий развития головного мозга способствовало улучшению нервной трофики, повышению нейропротективных функций. Бишофитовые ванны имели однонаправленное действие с применением йодобромных ванн. Однако, на ростовый фактор BDNF ванны с бишофитом оказывали более интенсивное стимулирующее действие, а на уровень β -эндорфина менее выраженное воздействие, в связи с чем, эффективность СКЛ с применением бишофитовых ванн была более выражена в

улучшении когнитивных функций и сенсорных реакций и несколько менее значима в отношении гиперактивности, фобий, нервозности. Показатели серотонина, ГАВА и шаперона Hsp70 в большинстве групп оставались без значимой динамики, демонстрируя стойкие изменения данных показателей и их выраженную ригидность в отношении проводимых комплексов СКЛ.

Таким образом, включение в комплекс СКЛ разных видов бальнеотерапии, имея дифференцированный подход, может значительно оптимизировать клинко-патогенетическое лечение и минимизировать многие тяжелые и стойкие симптомы РАС. Так, йодобромные ванны можно рекомендовать как седативный, транквилизирующий, выраженный успокаивающий и стресс-адаптационный метод, а бишофитовые ванны оказывали более выраженные ноотропный, нейропротективный и умеренный успокаивающий эффекты.

Динамика большинства клинических проявлений у детей с РАС с применением курса лечебного плавания была умеренной и наиболее выраженной в улучшении разных видов двигательной активности и концентрации внимания, что сопровождалось в более адекватном исполнении инструкций, просьб, измененным использованием объектов и предметов, снижении бесцельной двигательной активности, стереотипий.

В процессе СКЛ у детей III-A группы уровень серотонина, ГАВА, окситоцина и β -эндорфина значимо не изменился, что указывает на его слабое воздействие в отношении нейромодуляторных дисфункций.

Показатели ростовых факторов в III-A группе имели различную динамику. Значения NGF остались, практически без изменений во всех исследуемых группах, а уровень нейротрофина BDNF достоверно увеличился в ОГ, при тяжелой степени тяжести ($p = 0,001$; $p = 0,002$ соответственно), в группах со сниженным интеллектом и без пороков развития головного мозга ($p = 0,001$), что указывало на более специфическое действие лечебного плавания на синтез BDNF.

При исходно сниженных показателях шаперона Hsp27 после проведенного комплекса достоверно повысились показатели в группах с тяжелой степенью РАС, с выраженной гиперактивностью, нервозностью, фобиями ($p = 0,031$; $p = 0,004$ соответственно). Уровень Hsp70 достоверно повысился только в группе детей с аномалиями развития головного мозга ($p = 0,048$), указывая на его роль в снижении эксайтотоксической нагрузки, повышении нейропротекции.

Таким образом, применение в СКЛ курса лечебного плавания по методу Булгаковой Н.Ж. не оказывало влияния на положительную динамику нейротрансмиттеров. Ни один из изученных показателей достоверно не изменился, что демонстрировало отсутствие нормализации нейромодуляторных дисфункций. Не выявлено, также динамики нейротрофина NGF, однако, уровень BDNF значимо повысился во многих группах и при хорошей положительной динамике шаперона Hsp27 положительные сдвиги в снижении измененных двигательных реакций и повышении концентрации внимания осуществлялось не за счет улучшения нейромедиаторной и нейромодуляторной активностей, а за счет стимулирующего нейротрофического и стресс-лимитирующего действия лечебного плавания.

Исходно повышенные показатели белка S100B достоверно снизились после проведенного комплекса лечения почти во всех группах ($p = 0,001$), а исключение составила группа детей, имеющая пороки развития мозга.

После проведенного СКЛ с применением лечебного плавания выявлено повышение достоверных положительных средних корреляционных связей между нейротрофином BDNF и шапероном Hsp27 ($r = 0,693$, $p = 0,026$), демонстрируя повышение нейротрофических и нейропротективных механизмов за счет усиления дополнительных механизмов защиты и улучшения функции стресс-лимитирующей системы. Усиление умеренных обратных связей между нейротрофином BDNF и белком S100B ($r = - 0,393$, $p = 0,019$), указывало на повышение влияния нейротрофинов, значительно улучшая состояние астроцитарной глии и повышая

нейропротективные, антиапоптотические свойства нервной системы, нормализуя функцию гематоэнцефалического барьера.

Таким образом, положительная достоверная динамика биохимических показателей в комплексе СКЛ с применением лечебного плавания касалась небольшого числа показателей. Значимо изменились уровни нейротрофина BDNF, шаперона Hsp27 и белка S100B, а показатели серотонина, ГАВА, β -эндорфина, окситоцина, нейротрофина NGF, шаперона Hsp70 оставались без динамики.

Включение в СКЛ курса лечебного плавания оказывало на патогенетические механизмы умеренное нейропротективное, нейротрофическое, антиапоптотическое действия, улучшение и ослабление дисбаланса между стресс-реализующими и стресс-лимитирующими функциями, клинически проявляясь в средней эффективности при повышенной двигательной активности, нервозности, стереотипиях, улучшении когнитивных функций и концентрации внимания.

Включение в комплекс СКЛ курса ЛП с элементами погружений и заныривания оказывало максимально эффективное действие в отношении повышения концентрации внимания, понимания и запоминания инструкций, их выполнения, что подтверждалось улучшением многих сенсорных реакций и снижало хаотичную двигательную активность, неадекватное использование объектов. Однако, данный комплекс не имел столь выраженного воздействия в симптомах привязанности, социализации, взаимоотношении с близкими и окружающими, вербальной коммуникации.

Применение данного комплекса оказало сильное стимулирующее действие на динамику нейротрансмиттеров, достоверно повысив уровень серотонина, ГАВА, окситоцина и снизив исходно повышенное содержание β -эндорфина практически во всех группах. Показатели серотонина достоверно увеличились в ОГ, при тяжелой степени тяжести, при выраженной гиперактивности ($p = 0,001$), с сохранным интеллектом и умственной отсталостью ($p = 0,043$; $p = 0,001$ соответственно), при наличии и отсутствии аномалий развития головного мозга ($p = 0,011$; $p=0,003$

соответственно), уровень ГАВА достоверно увеличился в ОГ, при средней и тяжелой степени заболевания ($p = 0,0003$; $p = 0,005$; $p = 0,004$ соответственно), без и с выраженной двигательной активностью ($p = 0,009$; $p = 0,004$ соответственно), сохранным интеллектом и умственной отсталостью ($p = 0,019$; $p = 0,008$ соответственно), отсутствием пороков развития головного мозга ($p = 0,001$). Значения исходно сниженных показателей окситоцина после проведенного комплекса с включением данного вида плавания достоверно повысились в ОГ, при средней и тяжелой степенях тяжести ($p = 0,001$; $p = 0,002$; $p = 0,012$ соответственно), без и с выраженной гиперактивностью ($p = 0,034$; $p = 0,001$ соответственно), сохранным интеллектом и умственной отсталостью ($p = 0,001$; $p = 0,048$ соответственно), не имеющих аномалий развития головного мозга ($p = 0,001$). Исходно повышенные значения β -эндорфина достоверно снизился в ОГ, при тяжелой степени тяжести, выраженной гиперактивности ($p = 0,004$; $p = 0,007$; $p = 0,002$ соответственно), с сохранным интеллектом и умственной отсталостью ($p = 0,005$; $p = 0,031$ соответственно), наличием и отсутствием аномалий головного мозга ($p = 0,024$; $p = 0,017$ соответственно). Полученные данные указывают на выраженное воздействие курса ЛП с элементами погружений и занывания в стимуляции синтеза и выброса нейротрансмиттеров, что значительно сказывалось на устранении имеющейся дисфункции нейромодуляторов и нейромедиаторов.

Показатели ростовых факторов в III-Б группе имели различную динамику. Значения NGF достоверно повысились в ОГ, при средней и тяжелой степенях тяжести заболевания PAC ($p = 0,001$; $p = 0,019$; $p = 0,001$ соответственно), с выраженной гиперактивностью, сохранным интеллектом и умственной отсталостью ($p = 0,001$; $p = 0,017$; $p = 0,001$ соответственно), не имеющих пороков развития головного мозга ($p = 0,001$), а уровень нейротрофина BDNF достоверно не изменился ни в одной из исследованных групп, демонстрируя ригидность данного нейротрофина к данному комплексу.

Показатели шаперона Hsp27 после проведенного комплекса значимо повысились в ОГ, при средней и тяжелой степени тяжести ($p = 0,001$; $p = 0,0034$; $p = 0,001$ соответственно), без и с выраженной гиперактивностью, умственной отсталостью ($p = 0,015$; $p = 0,033$; $p = 0,001$ соответственно), без и с аномалиями развития головного мозга ($p = 0,001$; $p = 0,002$ соответственно) и только в группе детей с сохранным интеллектом не было выявлено значимых изменений. Динамика шаперона Hsp70 была также значительно выражена, достоверно увеличив уровень в ОГ группе, при тяжелой степени РАС, при выраженной гиперактивности и сниженном интеллекте ($p = 0,001$), а также, в группах с наличием и без пороков развития головного мозга ($p = 0,034$; $p = 0,001$ соответственно), указывая на стимулирующее действие данного комплекса на стресс-лимитирующие и нейропротективные факторы.

Исходно повышенные показатели S100B достоверно снизились в ОГ, при средней и тяжелой степенях тяжести ($p = 0,001$; $p = 0,015$; $p = 0,017$ соответственно), с гиперактивностью, сохранным интеллектом и умственной отсталостью ($p = 0,001$; $p = 0,024$; $p = 0,017$ соответственно), наличием и без пороков развития головного мозга ($p = 0,002$; $p = 0,015$ соответственно).

Полученные положительная динамика клинико-лабораторных показателей подтверждалась усилением достоверных средних положительных корреляционных связей между серотонином и шаперонами Hsp27 и Hsp70 ($r = 0,608$, $p = 0,027$; $r = 0,543$, $p = 0,0019$), ГАВА и шаперонами Hsp27 и Hsp70 ($r = 0,635$, $p = 0,036$; $r = 0,611$, $p = 0,027$), указывая на влияние данного комплекса на дисбаланс нейротрансмиттеров, способствуя снижению дисфункции между нейромодуляторами и стресс-лимитирующими факторами. Повышение умеренной положительной связи между серотонином и ГАВА ($r = 0,501$, $p = 0,006$), умеренной отрицательной связи между ГАВА и β -эндорфином ($r = 0,422$, $p = 0,063$), демонстрировали улучшение межмодуляторных взаимодействий, способствуя ноотропной, нейропротективной и стресс-регулирующей активности. Повышение положительных средних

корреляционных связей между нейротрофином NGF и нейромедиатором GABA и нейромодулятором серотонином ($r = 0,621$, $p = 0,005$; $r = 0,506$, $p = 0,017$), демонстрировало усиление нейротрофических и нейромодуляторных механизмов за счет стимуляции анаболической активности нейронов. Также, усиление умеренных обратных связей между нейротрофином NGF и белком S100B ($r = -0,333$, $p = 0,045$), указывало на повышение влияния нейротрофинов на антиапоптотические свойства нервной системы и нормализацию функции гематоэнцефалического барьера. Несмотря на значительную динамику уровня окситоцина, существенных корреляционных изменений с изучаемыми показателями не выявлено, что подтверждалось отсутствием положительных сдвигов в отношении симптомов социализации, взаимоотношении с окружающими и близкими.

Таким образом, применение в СКЛ курса лечебного плавания с элементами погружений и занырявания оказывало выраженное положительное действие на динамику уровней серотонина, GABA, окситоцина, β -эндорфина, шаперонов Hsp27 и Hsp70, нейротрофина NGF и белка S100B практически во всех группах, тем самым, проявляя интенсивное стимулирующее действие на нейромодуляторную и нейромедиаторную активность, оказывая нейропротективное, антиапоптотическое, стресс-лимитирующее, ноотропное действия. Включение в СКЛ курса лечебного плавания с элементами погружений и занырявания оказывало максимально выраженный эффект при гиперактивности, фобиях, аутоагрессии, аффективных состояниях, стереотипиях, эхолалиях, заикливании на предметах и деталях, оказывало интенсивное воздействие на когнитивные функции, повышение адаптации к изменениям, и слабое воздействие в улучшении коммуникации и социализации.

Применение курса иппотерапии в комплексе СКЛ оказывало выраженный клинический эффект в улучшении взаимоотношений с окружающими и близкими, нормализации большинства сенсорных реакций, включая осязание, тактильные и вкусовые функции, эмоциональных и адаптационных реакций, улучшении интеллектуального развития, понимания обращенной речи, выполнение просьб.

В процессе СКЛ у детей с РАС IV группы уровень серотонина достоверно повысился в ОГ, при средней и тяжелой степенях тяжести ($p = 0,001$; $p = 0,001$; $p = 0,012$ соответственно), без и с гиперактивностью ($p = 0,001$), сохранным интеллектом и умственной отсталостью ($p = 0,001$; $p = 0,012$ соответственно), не имеющих аномалий развития головного мозга ($p = 0,001$), кроме детей с наличием аномалий развития головного мозга, а уровень ГАВА достоверно увеличился только в группе со сниженным интеллектом ($p=0,036$), демонстрируя выраженное влияние иппотерапии на нейромодулятор серотонин и очень слабое воздействие в отношении нейромедиатора ГАВА. Полученные данные указывают на возможность применения иппотерапии в устранении нейромодуляторных дисфункций за счет усиления синтеза серотонина, однако, его недостаточное действие на повышение ингибирующего влияния ГАВА не способствовало устранению многих гиперактивных двигательных реакций и фобий, нервозности.

Выраженное стимулирующее действие иппотерапии на синтез окситоцина подтверждалось достоверным увеличением его уровня в ОГ, при средней и тяжелой степенях тяжести ($p = 0,001$), без и с гиперактивностью ($p = 0,001$; $p = 0,021$ соответственно), сохранным интеллектом и умственной отсталостью ($p = 0,001$), наличием и отсутствием аномалий развития головного мозга ($p = 0,037$; $p = 0,001$ соответственно), что отражалось в улучшении общения детей с близкими и окружающими, повышении контактности детей, они стали больше использовать прямое зрение, взгляд «глаза в глаза», нормализовались либо снижались неадекватные сенсорные реакции, особенно, довольно ригидные тактильные, осязательные, вкусовые, обонятельные.

Исходно повышенные значения β -эндорфина имели тенденцию к повышению почти во всех группах и достоверно увеличились при средней степени тяжести заболевания ($p = 0,004$) и у детей с сохранным интеллектом ($p = 0,033$), демонстрируя умеренное стимулирующее, тонизирующее действия данного метода на организм детей с РАС.

Показатели ростовых факторов в IV группе имели однонаправленную и выраженную положительную динамику. Уровень NGF и BDNF значимо увеличился в ОГ ($p = 0,001$), при средней ($p = 0,001$; $p = 0,002$ соответственно) и тяжелой степени тяжести заболевания ($p = 0,001$), умственной отсталостью ($p = 0,001$), наличием ($p = 0,001$; $p = 0,002$ соответственно) и отсутствием пороков развития головного мозга ($p = 0,001$), а также, только NGF у детей с сохранным интеллектом ($p = 0,001$), что демонстрировало выраженное нейропротективное действие иппотерапии.

Выраженный стимулирующий эффект иппотерапии в отношении нормализации стресс-лимитирующих, нейропротективных реакций подтверждался достоверным повышением уровня шаперона Hsp27 в ОГ, в группах с тяжелой степенью РАС ($p = 0,016$; $p = 0,001$ соответственно), с выраженной гиперактивностью ($p = 0,001$), со сниженным интеллектом ($p = 0,001$), не имеющих пороки развития головного мозга ($p = 0,042$). Уровень Hsp70 достоверно повысился в ОГ, при средней и тяжелой степенях заболевания ($p = 0,001$; $p = 0,001$; $p = 0,007$ соответственно), без и с гиперактивностью ($p = 0,001$), с умственной отсталостью ($p = 0,006$), без и с аномалиями развития головного мозга ($p = 0,001$; $p = 0,003$ соответственно). Исходно повышенные показатели S100B достоверно ($p > 0,05$) снизились после проведенного комплекса лечения во всех группах.

Влияние иппотерапии на устранение дисбаланса в отношении стресс-реакций и стимуляцию стресс-лимитирующих факторов подтверждалось усилением достоверных средних положительных корреляционных связей между серотонином и шаперонами Hsp27 и Hsp70 ($r = 0,623$, $p = 0,004$; $r = 0,551$, $p = 0,006$). Повышение умеренной положительной связи между серотонином и нейротрофином NGF и средней связи с нейротрофином BDNF ($r = 0,486$, $p = 0,042$; $r = 0,503$, $p = 0,017$) способствовало усилению нейромодулирующего, нейропротективного, антиапоптотического действий. Усиление положительной средней связи между серотонином и окситоцином ($r = 0,513$, $p = 0,026$), указывало на улучшение нейромодуляторных взаимодействий, что способствовало ноотропной,

нейропротективной, нейротрофической и стресс-регулирующей активности. Также, усиление умеренных обратных связей между нейротрофинами NGF, BDNF и белком S100B ($r = -0,341$, $p = 0,027$; $r = -0,386$, $p = 0,019$) способствовало повышению влияния нейротрофинов на антиапоптотические, нейротрофические свойства нервной системы.

Таким образом, включение в СКЛ курса иппотерапии оказывало выраженное положительное влияние на уровни серотонина, окситоцина, шаперонов Hsp27 и Hsp70, нейротрофинов NGF и BDNF, белка S100B почти во всех группах, тем самым, оказывая интенсивное стимулирующее действие на нейромедиаторную активность, демонстрируя выраженное нейротрофическое, нейропротективное, антиапоптотическое, стресс-лимитирующее, ноотропное действия. Положительная динамика нейромедиатора GABA была только в группе с умственной отсталостью, способствуя у них улучшению когнитивных функций, концентрации внимания. Однако, его слабая динамика в других клинических группах указывала на недостаточное влияние данного метода в стимуляции важного ингибирующего медиатора головного мозга, что могло усиливать возбуждение нервной системы. Кроме этого, GABA продемонстрировал значительную устойчивость в динамике его уровня при разных методах лечения и имел значимое повышение только при включении в СКЛ иппотерапии и ЛП с элементами погружений и заныривания. Уровень исходно повышенного β -эндорфина имел в большинстве случаев тенденцию к повышению и значимо повысился при средней степени тяжести и у детей с сохранным интеллектом, что необходимо учитывать при назначении иппотерапии у детей с выраженными тяжелыми гиперреактивными реакциями, истериками, аффектами. Включение в СКЛ курса иппотерапии оказывало максимально выраженный эффект на когнитивные, речевые функции, улучшение коммуникации и социализации, повышение адаптации к изменениям, умеренное воздействие при гиперактивности, агрессии, фобиях, аффективных состояниях, стереотипиях, эхолалиях.

Таким образом, нашими исследованиями отмечено, что рассмотренные комплексы лечения в разной степени влияли на динамику биохимических показателей, тем самым оказывая разное воздействие на патогенетические механизмы заболевания.

Так, одними из устойчивых показателей к изменениям были нейромодулятор серотонин, нейромедиатор ГАВА и шаперон Hsp70, которые были изначально значительно снижены у детей с РАС.

На показатели серотонина максимальное воздействие оказывало включение в комплекс СКЛ курса иппотерапии и умеренное воздействие – применение ЛП с элементами погружений и заныривания. Действие других комплексов лечения на его динамику было малоэффективным и не способствовало устранению нейромодуляторной дисфункции у детей с РАС, что сохраняло многие проявления нервозности, агрессии, повышенной двигательной активности, неадекватные эмоциональные реакции.

Значения ГАВА были устойчивы ко всем методам лечения и только включение в комплекс ЛП с элементами погружений и заныривания оказывало максимальное воздействие на его динамику. Выраженная ригидность в динамике уровня ГАВА указывала на недостаточность воздействия ингибирующего нейромедиатора на процессы возбуждения в нервной системе, что не снижало у детей с РАС симптомы гиперреактивных эмоциональных, поведенческих, адаптационных реакций, когнитивной дисфункции.

Показатель Hsp70 также мало изменялся под воздействием проведенных комплексов лечения и только включение в СКЛ лечебного плавания с элементами погружений и заныривания и иппотерапии оказывало сильное воздействие на его повышение. Учитывая значение данного шаперона в реализации дополнительных альтернативных шунтов нейропротекции, защите нервных клеток от эксайтотоксического воздействия, апоптоза, эпигенетических нарушений, стресс-

лимитирующего действия, можно предположить, что указанные функции у детей с РАС будут ослаблены.

Значения малого шаперона Hsp27 значительно повысился при всех применяемых комплексах лечения, демонстрируя выраженную пластичность к применяемым комплексам СКЛ. Оказывая нейропротективное и стресс-лимитирующее действия шаперона Hsp27, можно предположить, что компенсаторные механизмы защиты у детей с РАС будут реализованы с максимальной нагрузкой в его синтезе.

Уровень ростовых факторов NGF и BDNF, оказывающих мощное нейротрофическое, нейропротективное действия имели некоторые отличия в динамике в зависимости от проведенных комплексов лечения. Так, на уровень NGF максимальное воздействие оказывал курс иппотерапии и лечебного плавания с элементами погружений и занывивания, умеренное – курс базисного СКЛ, комплекс с применением йодобромных и бишофитовых ванн и слабое – курс лечебного плавания. На содержание BDNF максимальное воздействие оказывали включение в СКЛ курса иппотерапии, йодобромных и бишофитовых ванн, умеренное – применение базисного СКЛ и курса лечебного плавания, а слабая динамика отмечена с применением лечебного плавания с элементами погружений и занывивания. Таким образом, некоторые методы лечения оказывали специфическое воздействие на определенные нейротрофины, максимально повышая уровень NGF при применении курса лечебного плавания с элементами погружений и занывивания и не оказывая существенного действия при ЛП, а на синтез BDNF максимальное воздействие было с применением ЛП и очень слабое – при курсе лечебного плавания с элементами погружений и занывивания. Полученные данные демонстрируют необходимость назначения комбинированных и сочетанных комплексов в СКЛ, что позволит более интенсивно и полно воздействовать на измененные патогенетические механизмы у детей с РАС.

Содержание окситоцина, оказывающего важную роль в социальном поведении, коммуникации, привязанности к родным, общении с окружающими, значимо

увеличился при применении многих комплексов лечения, демонстрируя пластичность ко многим комплексам СКЛ. Так, сильное воздействие на его динамику оказывали курсы иппотерапии и лечебного плавания с элементами погружений и занырявания, умеренное воздействие – базисное СКЛ, йодобромные и бишофитовые ванны и только курс лечебного плавания имел слабое воздействие.

Уровень исходно повышенного протеина S100В максимально снизился с применением курса лечебного плавания и лечебного плавания с элементами погружений и занырявания, а также и иппотерапии, имел умеренную динамику при включении в СКЛ курса йодобромных и бишофитовых ванн и практически, оставался без изменений при базисном СКЛ. Влияние комплексов лечения на состояние астроцитарной глии и повышение нейропротективных свойств нервной системы может способствовать нормализации окислительно-восстановительных реакций, снижать гипоксически-ишемические повреждения, улучшать состояние гематоэнцефалического барьера у детей с РАС.

При исходно повышенном уровне β -эндорфина максимально эффективными были курсы СКЛ с применением йодобромных и бишофитовых ванн, умеренная динамика была при лечебном плавании с элементами погружений и занырявания и слабая – при лечебном плавании по методу Булгаковой Н.Ж.. Такие комплексы, как базисное СКЛ и иппотерапия оказывали стимулирующее воздействие на содержание β -эндорфина, что необходимо учитывать при определенной клинической симптоматике у детей с РАС, наличии у них сниженного порога судорожной готовности, а также, при значительно выраженных симптомах гиперактивности, нервозности, фобий, агрессии и аутоагрессии.

Таким образом, из рассмотренных комплексов СКЛ максимально эффективными и значимо положительно влияющими на большинство измененных показателей, участвующих в патогенезе РАС, были методы лечебного плавания с элементами погружений и занырявания, иппотерапии, среднюю эффективность имели йодобромные, бишофитовые ванны и базовое СКЛ, и слабое действие

оказывало лечебное плавание. Однако, каждый из методов имел более или менее интенсивное воздействие на определенные звенья патогенеза и при их назначении необходимо учитывать не только динамику биохимических показателей, но и выраженность симптомов заболевания.

Так, при выраженной гиперактивности, агрессии, аффективных состояниях, стереотипиях, фобиях, которые в значительной мере осложняют работу психологов, педагогов, логопедов, дефектологов, максимально эффективным было включение в СКЛ курсов йодобромных ванн и лечебного плавания с элементами погружений и заныривания. Умеренное действие оказывали комплексы СКЛ с включением курса ванн с бишофитом, лечебного плавания и иппотерапии.

В группе детей с РАС, имеющих разной степени снижение интеллекта, нарушение визуального, слухового контактов, задержку развития речи, максимальную эффективность имело включение в СКЛ курса бишофитовых ванн, лечебного плавания с элементами погружений и заныривания и иппотерапии. Базисное СКЛ и лечебное плавание в данной группе детей оказывали среднее воздействие, а йодобромные ванны имели слабую эффективность на когнитивные и речевые функции.

У детей, имеющих тяжелую степень заболевания, максимально эффективным было проведение курса лечебного плавания с элементами погружений и заныривания, умеренная эффективность – при базисном СКЛ, курсах йодобромных и бишофитовых ванн и иппотерапии.

Для оценки стойкости полученных эффектов после проведенных комплексов СКЛ, нами проведено отсроченное наблюдение, которое включало анализ эффективности методов лечения по балльным оценкам через 12 месяцев.

Несмотря на более достоверно выраженную динамику по общему клиническому эффекту у пациентов с РАС с применением базисного СКЛ, курса лечебного плавания и иппотерапии непосредственно после СКЛ ($p = 0,019$; $p = 0,008$; $p = 0,048$ соответственно), через 1 год данный эффект значительно снижался и терял

значимость полученных результатов. Однако, в группах с включением в СКЛ курса йодобромных и бишофитовых ванн, лечебного плавания с элементами погружений и занывивания достоверность общего клинического балла сразу после СКЛ была не столь значительно выраженной ($p = 0,046$; $p = 0,046$; $p = 0,039$ соответственно), но через 1 год данный эффект стойко сохранялся ($p = 0,049$; $p = 0,048$; $p = 0,047$ соответственно). Полученные данные демонстрируют необходимость проведения базисного СКЛ, курсов лечебного плавания и иппотерапии чаще, чем 1 раз в год, а курсы йодобромных, бишофитовых ванн и лечебного плавания с элементами погружений и занывивания достаточно назначать детям с РАС 1 раз в год.

Таким образом, соблюдая принципы построения дифференцированных программ лечения на санаторно-курортном этапе (необходимое сочетание лечебных методик с базисной медикаментозной терапией; сочетании или комбинации методик, дополняющих и потенцирующих, а не дублирующих эффекты друг друга; оптимальным подбором процедур и достаточного количества лечебных комплексов; максимальное сотрудничество с педагогическим коллективом, родителями), нами рекомендовано применение дифференцированных комплексов в санаторно-курортном лечении, основанных на выявленной их эффективности для основных клинических групп детей с РАС (рисунок 6.1).

Оценка состояния детей с РАС при поступлении на санаторно-курортный этап реабилитации		
Проведение обследования: сбор анамнеза, клиническое, психологическое (шкала CARS, тест Векслера), функциональное (ЭЭГ) с выделением основных клинических групп		
Группа с выраженной гиперактивностью - анамнез: повышенная двигательная активность, частые истерики, негативизм, фобии, нервозность, агрессия, выраженные частые стереотипии; - баллы по шкале CARS от 3,0 до 4,0 в сферах II, III, IV, V, VI, X XIII, XV	Группа со сниженным интеллектом - анамнез: плохо понимает обращенную речь, развитие не соответствует сверстникам; - баллы по шкале CARS от 3,0 до 4,0 в сферах I, VII, VIII, XI, XII, XIV - баллы по тесту Векслера 69 и ниже	Группа с тяжелой степенью заболевания - анамнез: выраженные симптомы заболевания - общий балл по шкале CARS от 37,0 до 60,0
Дифференцированное назначение комплексов СКЛ		
Максимальная эффективность		
Йодобромные ванны Адаптивный фридайвинг	Бишофитовые ванны Адаптивный фридайвинг Иппотерапия	Адаптивный фридайвинг
Умеренная эффективность		
Бишофитовые ванны Лечебное плавание Иппотерапия	Базисное СКЛ Лечебное плавание	Базисное СКЛ Йодобромные ванны Бишофитовые ванны Лечебное плавание Иппотерапия
Слабая эффективность		
Общее СКЛ	Йодобромные ванны	

Рисунок 6.1 – Дифференцированное назначение комплексов СКЛ у детей с расстройствами аутистического спектра.

Минимизация основных клинических симптомов и предупреждение развития обострений являются важными этапами в достижении поставленных целей санаторно-курортного лечения с использованием дифференцированного подхода к назначению лечебно-восстановительных комплексов. Учитывая взаимосвязь основных клинических характеристик заболевания с выраженностью воздействия лечебных комплексов возможно достижение максимальной эффективности СКЛ и повышение значения данного этапа реабилитации у детей с РАС.

ВЫВОДЫ

1. Установлены клинико-лабораторные особенности расстройств аутистического спектра при средней степени тяжести от 30-37 баллов по шкале CARS, не выраженных симптомах гиперактивности и нервозности с фобиями или стереотипиями, сохранном интеллекте – значимое снижение уровня серотонина ($p < 0,001$), окситоцина ($p < 0,05$) и нейротрофина NGF ($p < 0,001$), указывающих на системную дисфункцию, но при нормальных значениях нейротрансмиттеров β -эндорфина и ГАВА, нейротрофина BDNF, стресс-лимитирующих факторов Hsp27, Hsp70 и белка астроцитарной глии S100B, способствующих поддержанию нейропротективных, адаптационных, компенсаторных механизмов у данного контингента пациентов.

2. Пациентам с тяжелой степенью заболевания, выраженной гиперактивностью, сниженным интеллектом свойственны значительные отклонения биохимических показателей, как проявление системной дисфункции: достоверно низкий ($p < 0,001$) уровень нейротрансмиттеров серотонина, окситоцина, ГАВА, нейротрофинов NGF и BDNF, шаперонов Hsp27, Hsp70 и достоверно высокое ($p < 0,001$) содержание β -эндорфина и белка астроцитарной глии S100B, опосредуя ослабление нейропротективных, стресс-лимитирующих, нейромедиаторных, нейромодуляторных, антиапоптотических свойств нервной системы, указывают на проявление тревожности и агрессивности, нарушение коммуникации и склонности к аффективным реакциям, снижению когнитивных функций.

3. Выявлены значимые ($p < 0,01$) прямые средние корреляционные взаимосвязи между ГАВА, окситоцином, факторами роста NGF и BDNF, шаперонами Hsp27 и Hsp70 и серотонина с Hsp27 и Hsp70, указывающих на ведущее их положение в патогенезе заболевания, в то время, как β -эндорфин и белок S100B оказывали симптоматическое влияние и включались в патогенетические нарушения при тяжелых проявлениях и органическом поражении головного мозга.

4. Общеукрепляющее, тонизирующее влияние базисного санаторно-курортного лечения у детей с расстройствами аутистического спектра характеризовалось выраженной динамикой уровня окситоцина и шаперона Hsp27 ($p < 0,001$), нейротрофинов NGF и BDN ($p < 0,05$) при тяжелой степени, выраженной гиперактивности, умственной отсталости, что клинически проявлялось в улучшении визуальной реакции, социализации и общении с окружающими. Одновременно умеренное повышение серотонина ($p < 0,05$) демонстрировало усиление стресс-лимитирующих, нейротрофических функций, а исходно повышенный и быстро реагирующий уровень β -эндорфина ($p < 0,05$) указывал на возможность усиления стресс-реакций, что необходимо учитывать у детей с агрессией и повышенной гиперактивностью.

5. Применение курсов йодобромных и бишофитовых ванн в комплексе санаторно-курортного лечения оказывало однонаправленное действие на динамику большинства биохимических показателей, опосредуя выраженное снижение исходно повышенных уровней β -эндорфина ($p < 0,001$) и белка S100B ($p < 0,05$), стимулируя уровень шаперона Hsp27, нейротрофинов NGF и BDNF, окситоцина ($p < 0,05 - p < 0,001$) у всех детей с РАС, способствуя усилению нейротрофического, нейропротективного, стресс-лимитирующего, ноотропного действий и обеспечивая клинические изменения в сферах адаптации и зрительного контроля, сенсорных реакций и коммуникациях.

6. Включение в комплекс санаторно-курортного лечения курсов гидрокинезотерапии имело разной степени воздействие на биохимические показатели с максимальной эффективностью лечебного плавания с элементами погружений и занырявания, на достоверное повышение уровней окситоцина, GABA, неротрофина NGF, шаперонов Hsp27, Hsp70 и снижение белка S100B ($p < 0,001$), средне воздействуя ($p < 0,05 - p < 0,01$) на синтез серотонина и снижение β -эндорфина, и не влияло на динамику нейротрофина BDNF, оказывая выраженный нейротрофический, нейропротективный, ноотропный, нейромодуляторный эффекты, устраняющий

дисфункции между стресс-реализующими и стресс-лимитирующими реакциями, оказывая эффективное воздействие на внимание и выполнение инструкций, улучшение когнитивных функций и сенсорных реакций, а применение лечебного плавания на большинство показателей имело слабое воздействие с умеренно эффективным повышением Hsp27 ($p < 0,05$) и ригидного в отношении других комплексов нейротрофина BDNF ($p < 0,001$), клинически проявляясь незначительным улучшением целенаправленных видов движения и концентрации внимания.

7. Применение в комплексе санаторно-курортного лечения курса иппотерапии оказывало на большинство биохимических показателей максимальное положительное воздействие и выраженный клинический эффект в улучшении коммуникабельности, тактильных и осознательных реакциях, эмоциональной сфере, понимании обращенной речи и выполнении просьб, достоверно увеличив ($p < 0,001$) уровень серотонина, окситоцина, нейротрофинов NGF и BDNF, шаперонов Hsp27 и Hsp70 и снижая белок S100B, подтверждая выраженный ноотропный, нейротрофический, нейропротективный эффекты.

8. Использование дифференцированного подхода в назначении комплексов санаторно-курортного лечения у детей с расстройствами аутистического спектра с учетом их влияния на клиничко-патогенетические механизмы позволило установить максимально эффективное воздействие на детей с выраженной гиперактивностью курсов йодобромных ванн и лечебного плавания с элементами погружений и занырявания, умеренное – курсов ванн с бишофитом, лечебного плавания и иппотерапии, у детей с умственной отсталостью максимальный эффект отмечался при назначении курсов ванн с бишофитом, лечебного плавания с элементами погружений и занырявания и иппотерапии, а умеренное – базисного санаторно-курортного лечения и лечебного плавания, при тяжелой степени заболевания максимально эффективно было применение лечебного плавания с элементами погружений и занырявания, умеренное – базисного санаторно-курортного лечения, курсов йодобромных и бишофитовых ванн, лечебного плавания и иппотерапии.

9. Полученные значения нейробиохимических показателей в процессе использования разных методов курсового лечения детей с РАС отражали преобладающие патогенетические механизмы и корреляционные связи с клиническими проявлениями, служившими определяющими для выбора применения разных лечебных комплексов: на сниженные показатели серотонина максимальное воздействие оказывало включение в комплекс СКЛ иппотерапии или лечебное плавание с элементами заныривания, динамика изменений показателя ГАВА и шаперонов отмечена при включении лечебного плавания и заныривания, показатели ростовых факторов указывали на необходимость использования курсов базисного СКЛ с применением бальнеотерапии, исходно повышенный уровень S100B являлся маркером для применения лечебного плавания с элементами заныривания и иппотерапии, а повышенный уровень β -эндорфина свидетельствовал о необходимости использования йодобромных и бишофитовых ванн у детей с РАС.

10. Катамнестическое наблюдение позволило отметить, что в течение года достигнутый эффект лечения достоверно ($p < 0,05$) сохранялся после проведения комплексов санаторно-курортного лечения с применением йодобромных и бишофитовых ванн, лечебного плавания с элементами погружений и заныривания, что дает возможность рекомендовать повторение данных методов через год, а значительное снижение достигнутых клинических результатов базисного комплекса санаторно-курортного лечения, лечебного плавания и иппотерапии позволяет рекомендовать их повторение через три месяца после последнего курса лечения.

11. Оценка клинико-патогенетических эффектов позволила установить общеукрепляющее, тонизирующее, стимулирующее, адаптационное действия базисного санаторно-курортного лечения; успокаивающее, седативное, релаксирующее, стресс-лимитирующее – курсов йодобромных и бишофитовых ванн; выраженное нейропротективное, нейротрофическое, ноотропное, снижающее дисбаланс стресс-реакций - лечебного плавания с элементами погружений и заныривания и умеренное адаптационное, общеукрепляющее, нейропротективное,

антиапоптотическое – лечебного плавания; выраженное нейротрофическое, нейромодуляторное, нейропротективное, общеукрепляющее, ноотропное – ишпотерапии.

РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Показаниями для направления детей на санаторно-курортный этап реабилитации следует рассматривать все нозологические формы, относящиеся к F84 – расстройства психологического развития тяжелой и умеренной тяжести, с умеренными и выраженными симптомами гиперактивности, фобиями, слабой агрессией и аутоагрессией, аффективными состояниями, стереотипиями, с сохранным и нарушенным интеллектуальным развитием (слабой и средней степенью умственной отсталости), наличием и отсутствием аномалий развития головного мозга.

2. Противопоказаниями для направления на санаторно-курортное лечение детей с расстройствами аутистического спектра являются сопутствующая эпилепсия или наличие изменений эпилептиформного характера на ЭЭГ, наличие у ребенка выраженной агрессии или аутоагрессии, умственной отсталости тяжелой степени.

3. На данном этапе лечения у пациентов с расстройствами аутистического спектра рекомендуется провести следующие обследования: сбор анамнеза, клиническое, психологическое (оценка тяжести общих расстройств психологического развития по шкале CARS и уровень интеллектуального развития по Векслеру), проведение электроэнцефалографического обследования для выделения клинической группы и назначения соответствующего дифференцированного комплекса лечения, их сочетания или комбинации. Предложены диагностические критерии для разделения пациентов на клинические группы.

Группа по преобладанию гиперактивности: по анамнестическим данным и клиническому осмотру преобладают выраженные клинические симптомы гиперактивности, может отмечаться слабая агрессия, фобии, стереотипии, эхолалии, сильное заикливание на определенных предметах, частые истерики, негативизм, количество баллов по шкале CARS от 3,0 до 4,0 в сферах II, III, IV, V, VI, X, XIII, XV.

Группа с умственной отсталостью: по анамнестическим данным и клиническому осмотру ребенок плохо понимает обращенную речь, развитие не соответствует сверстникам, частое отсутствие речи, отдельные слова и звуки, вокализмы, баллы по шкале CARS от 3,0 до 4,0 в сферах I, VII, VIII, XI, XII, XIV, баллы по тесту Векслера 69 и ниже (до 35 баллов).

4. Дополнительными методами, предназначенными для определения активности нейрометаболических, нейропротективных, стресс-лимитирующих, антиапоптотических процессов в нервной системе являются определение в сыворотке крови нейротрансмиттеров серотонина, GABA, окситоцина и β -эндорфина, нейротрофинов NGF и BDNF, шаперонов Hsp27 и Hsp70, белка S100B. Рекомендовано соотносить полученные данные лабораторных исследований с клиническими характеристиками (степень тяжести заболевания, выраженность симптомов гиперактивности, аффектов, степень интеллектуального развития) и использовать как важные нейробиохимические показатели преобладающих патогенетических механизмов для выбора используемых лечебных комплексов санаторного лечения детей с РАС.

5. Для оценки эффективности санаторно-курортного лечения пациентам с расстройствами аутистического спектра рекомендуется проведение обследования по шкале CARS.

6. Детям с расстройствами аутистического спектра при любой степени тяжести, не выраженными симптомами гиперактивности, сохранным интеллектом, не имеющим эпилептиформную активность, а также, наличия либо отсутствия пороков развития головного мозга можно рекомендовать использование любого из предложенных комплексов санаторно-курортного лечения, а основанием при выборе определенного курса лечения должно быть преобладание симптомов заболевания и направленность лечебного эффекта назначаемого метода.

7. Санаторно-курортное лечение детям с расстройствами аутистического спектра назначается дифференцировано в группах с выраженной гиперактивностью,

сниженным интеллектом, учитывая силу и направленность лечебных эффектов по показателям нейробиохимических исследований.

Для пациентов группы с гиперактивностью (ГА) программа санаторного лечения включает базисный комплекс СКЛ (климатолечение по I-II режиму; лечебная физкультура ежедневно; общий массаж, на курс до 10 процедур, занятия с дефектологом в течение 30-40 минут, через день, №10 и один из методов, оказывающих сильное воздействие:

- йодобромные ванны, t воды 37-36°C, продолжительность 10-12 минут, № 10, через день;

- лечебное плавание с элементами погружений и занырявания, t воды – 25-27°C, № 10, ежедневно, с обучением и навыками простых элементов плавания, а также, свободного погружения и ныряния в длину и глубину с помощью игровых ситуаций и предметов при участии реабилитолога, но при этом ребенок самостоятельно дозирует свое пребывание под водой (кратковременные – 1-6 сек. гипоксические эпизоды).

или среднее воздействие:

- бишофитовые ванны t воды 36-35°C, длительность до 10 минут, № 10 процедур, через день.

- лечебное плавание по методу Булгаковой Н.Ж., t воды–25-27°C, № 10 ежедневных занятий с обучением и овладением навыками простых элементов плавания и повторение определенных физических упражнений при участии реабилитолога.

- иппотерапия, через день, длительность 30 минут, №10.

Для пациентов группы с умственной отсталостью (УО) дифференцированная программа включает базисный комплекс санаторно-курортного лечения и один из методов, оказывающих сильное воздействие:

- бишофитовые ванны;

- лечебное плавание с элементами погружений и занырявания;

- иппотерапия (по описанным выше методикам);

или среднее воздействие:

-лечебное плавание (по описанным выше методикам).

8. Направлять детей с расстройствами аутистического спектра в детские санатории для реабилитации возможно в любой сезон года, а для поддержания достигнутых эффектов, дальнейшего улучшения состояния пациентов, минимизации патологических симптомов, расширении социальных связей рекомендовано после проведенных комплексов санаторно-курортного лечения (базисное санаторно-курортное лечение, лечебное плавание и иппотерапия) их повторение не менее двух раз в год, а при включении в реабилитационный комплекс йодобромных, бишофитовых ванн достаточным является проведение курсов 1 раз в году.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Продолжением перспективного исследования может являться разработка и широкое внедрение в практику реабилитологов алгоритма оценки функционального состояния пациента и эффективности медицинской реабилитации детей с расстройствами аутистического спектра на основе Международной классификации функционирования для создания интегрированного, непрерывного, мультидисциплинарного подхода ведения пациентов с данной патологией.

Нуждаются в продолжении исследования, касающиеся патогенетических механизмов заболевания, с учетом изменения работы циркадных ритмов, форм заболевания, возраста пациентов, а также влияние различных физических и преформированных факторов на их динамику, необходима дальнейшая разработка комплексов санаторно-курортного лечения с индивидуальным симптоматическим, патогенетическим подходом.

Необходимо проанализировать возможность включения в индивидуальные дифференцированные программы санаторно-курортного лечения детей с расстройствами аутистического спектра акустических методов лечения.

Перспективным являются изучение влияния и внедрение в реабилитационные программы детей с расстройствами аутистического спектра разных видов анималотерапии, необходимость оценки их влияния на патогенетические, клинические особенности пациентов.

Важным в процессе наблюдения и лечения детей с расстройствами аутистического спектра является оценка качества жизни пациентов, перспектива их социализации, инклюзивного образования, овладения профессиональными навыками.

Разработка индивидуальных лечебных комплексов для детей с расстройствами аутистического спектра, начиная с поликлинического звена, центров по месту жительства пациентов до санаторно-курортного этапа позволит значительно повысить эффективность лечения, коррекции нежелательных симптомов.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- БАГМ – биоэлектрическая активность головного мозга
- БВ – бишофитовые ванны
- ГА – группа детей с расстройствами аутистического спектра
с гиперактивностью
- ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
- ГБУ РК – Государственное бюджетное учреждение Республики Крым
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ДНССМ - дисфункции или поражения неспецифических срединных
структур мозга
- ДЦП – детский церебральный паралич
- ИТ - иппотерапия
- ЙВ – йодобромные ванны
- КГ - контрольная группа
- ЛП – лечебное плавание
- ЛФК – лечебная физическая культура
- МКБ-10 – международная классификация болезней 10 пересмотра
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НССМ – неспецифические срединные структуры мозга
- ОГ – общая группа
- ООН – организация объединенных наций
- ОРПР – общие расстройства психологического развития
- ПРГМ – пороки развития головного мозга
- РАС – расстройство аутистического спектра
- СИ – группа детей с расстройствами аутистического спектра
с сохранным интеллектом
- СКЛ – санаторно-курортное лечение

ТС - тяжелая степень тяжести

УО - детей с расстройствами аутистического спектра
со сниженным интеллектом

ЭКО - экстракорпоральное оплодотворение

ЭЭГ – электороэнцефалография

ЭА – эпилептиформная активность

АРА - American Psychiatric Association

BDNF - brain-derived neurotrophic factor, фактор роста головного мозга

CARS - Childhood Autism Rating Scale

DSM - Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders

GABA - gamma-aminobutyric acid, гамма-аминомасляная кислота

Hsp27 - heat shock protein 27, белок теплового шока, шаперон 27

Hsp70 - heat shock protein 70, белок теплового шока, шаперон 70

IQ – intelligence quotient

NGF - nerve growth factor, фактор роста нервов

S100B – protein S100B, белок S100B

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Современные возможности ранней комплексной реабилитации детей с неврологической патологией / Т. Т. Батышева, Ю. А. Климов, О. В. Квасова [и др.] // Детская и подростковая реабилитация. – 2017. – Т. 29, №1. – С. 5–10.
2. Дмитриева, М. В. Структура детской инвалидности и эффективность реабилитации в условиях центра для детей с ограниченными возможностями. / М.В. Дмитриева// Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №4. – электронный ресурс <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25075>.
3. Современное состояние проблемы расстройств аутистического спектра – некоторые медико-биологические и социально-гуманитарные аспекты / И. И. Семина, Л. М. Мухарямова, И. С. Сабиров [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2019. – Т.100, №6. – С. 918–929.
4. Филиппова, Н. В. Эпидемиологические аспекты нарушений психического развития в детском возрасте / Н. В. Филиппова, А. С. Кормилицина // Bulletin of Medical Internet Conferences. – 2016. – Vol. 6, № 6. – P. 1274–1276.
5. Mental health of young people: a global public-health challenge / V. Patel, A. J. Flisher, S. Hetrick, P. McGorry // Lancet. – 2007. – Vol. 369. – P. 1302–1313.
6. World Health Organization Final documents of the ministerial conference, Helsinki, 12-15 January 2005: Mental Health Action Plan for Europe and European Declaration on Mental Health, 2005. – Available at www.euro.who.int.
7. Zwaigenbaum L. Autism spectrum disorder advances in diagnosis and evaluation / L. Zwaigenbaum, M. Penner // BMJ. – 2018. – Vol. 361. – P.1674.
8. Weissberg, R. P. Prevention that works for children and youth. An introduction / R. P. Weissberg, K. L. Kumpfer, M. E. Seligman // Am Psychol. – 2003. – Vol. 58. – P. 425–432.
9. Петрова, Н. Н. Актуальные вопросы расстройств аутистического спектра : теория и клиническая практика / Н. Н. Петрова, Е. В. Пряникова // Практическая

медицина. – 2019. – Т.17, №3. – С. 65–72.

10. Cost offset associated with early start denver model for children with autism / Z. Cidav, J. Munson, A. Estes [et al.] // J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. –2017. – Vol. 56. – P. 777–783.

11. World Health Organization. World Health Report 2001//Mental Health: New Understanding, New Hope/ World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2001

12. Баранов А.А. Основные тенденции здоровья детского населения России/ А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий – Москва: Союз педиатров России, 2011. – 116 с.

13. Bleuler, E. Руководство по психиатрии: пер. с доп. к последнему 3-му нем. изд. А. С. Розенталь / Е. Bleuler. – Берлин : Врач, 1920. – 542 с.

14. Аспергер, Х. «Аутистические психопаты» в детском возрасте: пер. А. В. Челиковой / Х. Аспергер // Вопросы психического здоровья детей и подростков. – 2011. – № 1. – С. 82–109.

15. Башина, В. М. Аутизм в детстве / В. М. Башина. – Москва : Медицина, 1999. – 240 с.

16. Расстройства аутистического спектра у детей : научно - практическое руководство / под ред. Симашковой Н. В. – Москва : Авторская академия, 2013. – 264 с.

17. Lutz, J. Toward a better understanding of infantile autism as a disturbances of Ego awareness, Ego activity and Ego imprint / J. Lutz // J. Ment. Health. – 1974. – Vol. 3, № 1. – P. 74–89.

18. Сухарева, Г. Е. Клинические лекции по психиатрии детского возраста / Г. Е. Сухарева. – Москва : Медгиз, 1955. – Т. I. – 459 с.

19. Симеон, Т. П. Невропатии, психопатии, реактивные состояния младенческого возраста / Т. П. Симеон. – Москва ; Ленинград : Гос. мед. изд-во, 1929. – 256 с.

20. Ремшмидт, Х. Аутизм. Клинические проявления, причины и лечение : пер. с нем. / Х. Ремшмидт. – Москва: Медицина, 2003. – 120 с.

21. Богдашина, О. Аутизм : диагностика и лечение / О. Богдашина. – Донецк : Лебедь, 1999. – 112 с.
22. Ли, Л. Учебное пособие по аутизму : учебное пособие / Л. Ли. – Сейлем, 2013. – 43 с.
23. Каннер, Л. Аутистические нарушения аффективного контакта / Л. Каннер // Вопросы психического здоровья детей и подростков. – 2010. – № 1. – С. 85 – 98.
24. Eisenberg, L. Childhood schizophrenia: Symposium, 1955: 6. Early infantile autism, 1943–55 / L. Eisenberg, L. Kanner // American Journal of Orthopsychiatry. – 1956. – Vol. 26(3). – P. 556–566.
25. Autism and autistic disorders. Historical and current aspects / E. Kumbier, G. Domes, B. Herpertz-Dahlmann, S. C. Herpertz // Nervenarzt. – 2010. – Vol. 81(1). – P. 55–65.
26. Аспергер, Х. «Аутистические психопаты» в детском возрасте / Х. Аспергер // Вопросы психического здоровья детей и подростков. – 2010. – № 2. – С. 91 –117.
27. Wing, L. Asperger's syndrome: a clinical account / L. Wing // Psychological Medicina. –1981. – Vol. 11(1). – P. 115–29.
28. Сухарева, Г. Е. Лекции по психиатрии детского возраста. Избранные главы / Г. Е. Сухарева. – Москва : Медицина, 1974. – 320 с.
29. Bettelheim, B. The empty fortress / B. Bettelheim. – NY-L: Free press, 1967. –468 p.
30. Rutter, M. Diagnostic and definition of childhood autism / M. Rutter // J. of Autism and Childhood Schizophrenia. – 1978. – Vol. 8. – P. 139–161.
31. Evans, B. How autism became autism. The radical transformation of a central concept of child development in Britain / B. Evans // Hist Human Sci. – 2013. – Vol. 26(3). – P. 3–31.
32. Evans, B. The Metamorphosis of Autism : A History of Child Development in Britain / B. Evans. – Manchester (UK) : Manchester University Press, 2017. – 512 p.

33. Wing, L. Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification / L. Wing, J. Gould // *J. of Autism and Developmental Disorders*. – 1979. – Vol. 9 – P. 11–29.
34. Ornitz, E. M. Neurophysiologic studies / E. M. Ornitz // *Autism: A Reappraisal of Concepts and Treatment* // M. Rutter, E. Schopler (eds.). – New York : Plenum Press, 1978. – P. 117–139.
35. Wing, L. *Autistic Spectrum Disorders: an aid to diagnosis* / L. Wing. – London : The National Autistic Society, 1995. – P. 20.
36. Wing, L. The Epidemiology of Autistic Spectrum Disorders, *Mental Retardation and Developmental Disabilities* / L. Wing, D. Potter. – 2002. – Research 8. – P. 151–61. <https://doi.org/10.1002/mrdd.10029>
37. Wing, L. Severe Impairments of Social Interaction and Associated Abnormalities in Children: Epidemiology and Classification / L. Wing, J. Gould // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. – 1979. – Vol. 9. – P. 11–29.
38. Naruse, H. A multi-center double-blind trial of pimozide (Orap), haloperidol and placebo in children with behavioral disorders, using crossover design / H. Naruse // *Acta aedopsychiatr.* – 1982. – Vol. 48. – P. 173–184.
39. Башина, В. М. Классификация расстройств аутистического спектра у детей / В. М. Башина, М. Г. Красноперова, Н. В. Симашкова // *Аутизм и нарушения развития*. – 2003. – №2. – С. 2–9.
40. Башина, В. М. Атипичный аутизм в свете ICD-10 (1992), МКБ-10(1999) / В.М. Башина, Н. В. Симашкова, М. Г. Красноперова // *Вопросы психического здоровья детей и подростков* – 2003. – № 1. – С. 97–100.
41. Башина, В. М. Современная систематика аутистических расстройств в детстве / В. М. Башина // *Аутизм и нарушения развития*. – 2004. – № 4. – С. 22 – 28.
42. Психические расстройства и расстройства поведения (F00-F99) (Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в РФ) / Б. Казаковцев, В. Голланд В. (ред.). – Москва: Прометей, 2013. – 584 с.

43. Чуркин, А. А. Практическое руководство по применению МКБ-10 в психиатрии и наркологии / А. А. Чуркин, А. Н. Мартюшов. – Москва : Изд-во ГНЦ СиСП им. В. П. Сербского, 2004. – 140 с.
44. Comparison of ICD-10 and Gillberg's criteria for Asperger syndrome / S. Leekam, S. Libby, L. Wing [et al.] // *Autism*. – 2000. – Vol. 4(1). – P. 11–28.
45. Daniels, A. M. Explaining differences in age at autism spectrum disorder diagnosis: a critical review / A. M. Daniels, D. S. Mandell // *Autism*. – 2014. – Vol. 18. – P. 583–97.
46. Психиатрическая клиника : учебное пособие для студентов и врачей-интернов / под ред. В. П. Самохвалова. – Симферополь, 2003. – С. 387–396.
47. Марценковский, И. А. Расстройства из спектра аутизма : особенности диагностики, возможности профилактики и лечения / И. А. Марценковский // *Архив психиатрии*. – 2012. – №2(69). – С. 84–90.
48. Van Bourgoudien, M. E. Comparison of DSM-III-R and Childhood Autism Rating Scale diagnoses of autism / M. E. Van Bourgoudien, L. M. Marcus, E. Schopler // *J. Autism and Dev. Dis.* – 1992. – Vol. 22 (4). – P. 493–506.
49. Mayes, R. DSM-III and the Revolution in the Classification of Mental Illness / R. Mayes, A. V. Horowitz // *Journal of the History of Behavioural Sciences*. – 2005. – Vol. 41. – P. 249–67.
50. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. – 4th ed. (DSM-IV) by the American Psychological Association. – Washington: D.C., APA. 1994. – 873 p.
51. Samuel B. Guze. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. – 4th ed. (DSM-IV) / Samuel B. Guze // *The American Journal of Psychiatry* (by APA). – 2006. – Aprile. – <https://doi.org/10.1176/ajp.152.8.1228>
52. Wing, L. Autism spectrum disorders in the DSM-V: better or worse than the DSM-IV? / L. Wing, J. Gould, C. Gillberg // *Res Dev Disabil.* – 2011. – Vol. 32(2). – P. 768–773.
53. McPartland, J. C. Sensitivity and specificity of proposed DSM-5 diagnostic

criteria for autism spectrum disorder / J. C. McPartland, B. Reichow, F. R. Volkmar // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. – 2012. – Vol. 51(4). – P. 368–383.

54. Ritvo, E. R. Postponing the proposed changes in DSM 5 for autistic spectrum disorder until new scientific evidence adequately supports them / E. R. Ritvo // *J Autism Dev Disord*. – 2012. – Vol. 42(9). – P. 2021–2022.

55. Regier, D. A. DSM-5: Классификация и изменения критериев / D. A. Regier, E. Kuhl, D. J. Kupfer // *Всемирная психиатрия*. – 2013. – №2(12). – P. 88–95.

56. Volkmar, F. R. From Kanner to DSM-5 : autism as an evolving diagnostic concept / F. R. Volkmar, J. C. McPartland // *Annu Rev Clin Psychol*. – 2014. – Vol. 10. – P. 193–212.

57. Димер, Дж. Чем раньше будет проведена интервенция, тем больше шансов, что ребенок с аутизмом максимально приблизится к нормальной траектории психического развития / Димер Дж. // *Очерки детской психиатрии. Аутизм : учебное пособие / под ред. Марценковского И.А.* – Киев, 2014. – С. 27–39.

58. Филиппова, Н. В. Эпидемиология аутизма : современный взгляд на проблему / Н. В. Филиппова, Ю. Б. Барыльник // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2014. – Т. 24, №3. – С. 96–101.

59. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders / M. Elsabbagh, G. Divan, Y. J. Yun-Joo Koh [et al.] // *Autism Res*. – 2012. – Vol. 5(3). – P. 79–160.

60. The epidemiology of autism spectrum disorders / C. J. Newschaffer, L. A. Croen, J. Daniels [et al.] // *Ann. Rev. Public Health*. – 2007. – Vol. 28. – P. 235–258.

61. Аутизм в России. Акция Социальный заказ «Статистика 2010-2011». – <http://www.autisminrussia.ru/html/action/action-stat-2010.htm#pressreliz>.

62. Эпидемиология нарушений психического развития в детском возрасте / Н. В. Филиппова, Ю. Б. Барыльник, Е. В. Бачило, А. С. Исмаилова // *Российский психиатрический журнал*. – 2015. – №6. – С. 45– 51.

63. Williams, D. L. Neuropsychologic functioning in children with autism: further

evidence for disordered complex information-processing / D. L. Williams, G. Goldstein, N. J. Minshew // *Child Neuropsychology*. – 2006. – Vol. 12, №4. –P. 5.

64. Williams, J. G. Systematic Review of prevalence studies of autism spectrum disorders / J. G. Williams, J. P. Higgins, C. E. Brayne // *Arch. Dis. Child*. – 2006. – Vol. 91(1). –P. 8–15.

65. Sappok, T. Screening tools for spectrum disorders / T. Sappok, L. Underwood, M. Heinrich // *Advances in autism*. – 2015. – Vol. 1(1). – P. 12–29.

66. Autism and diagnostic substitution: evidence from a study of adults with a history of developmental language disorder / D. V. M. Bishop, A. J. O. Whitehouse, H. J. Watt, E. A. Line // *Dev. Med. Child. Neurol*. – 2008. – Vol. 50, № 5. – P. 341–345.

67. Wazana, A. The autism epidemic: fact or artifact? / A. Wazana, M. Bresnahan, J. Kline // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 46, № 6. – P. 721–730.

68. Филиппова, Н. В. Современный взгляд на задержку психического развития / Н. В. Филиппова, Ю. Б. Барыльник А. С. Исмаилова // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2015. – №10 (2). – С. 256–262.

69. Филиппова, Н. В. Современные представления о раннем детском аутизме / Н. В. Филиппова, Ю. Б. Барыльник // *Психическое здоровье*. – 2014. – №10. – С.70–73.

70. Prevalence of pervasive developmental disorders / P. Lenoir, C. Bodier, H. Desombre [et al.] // A review. *Encephale*. – 2009. – Vol. 35(1). – P. 36–42.

71. Shattuck, P.T. The contribution of diagnostic substitution to the growing administrative prevalence of autism in US special education / P. T. Shattuck // *Pediatrics*. – 2006. – Vol. 117(4). – P. 1028–1037.

72. Early screening of autism spectrum disorder: recommendations for practice and research / L. Zwaigenbaum, M. L. Bauman, D. Fein [et al.]// *Pediatrics*. – 2015. – Vol. 136(Suppl 1). – P. S41–59.

73. Rice, C. E. The changing prevalence of the autism spectrum disorders / C. E.

Rice // *American family physician*. – 2011. – Vol. 83(5). – P. 515–520.

74. Опыт применения стандартизированных диагностических оценочных шкал в комплексной программе лечебно-коррекционной помощи детям с расстройствами спектра аутизма / В. Н. Касаткин, А. Ф. Шапошникова, Н. В. Письменная [и др.] // *Детский аутизм : исследования и практика : сб. материалов городской науч.-практ. конф.* – Москва: Образование и здоровье, 2008. – С. 26–58.

75. Prevalence of autism in a United States population: the Brick Township, New Jersey, investigation / J. Bertrand, A. Mars, C. Boyle [et al.] // *Pediatrics*. –2001. – Vol.108(5). – P. 1155-61.

76. Blaxill, M. Autism Tsunami: the Impact of Rising Prevalence on the Societal Cost of Autism in the United States / M. Blaxill, T. Rogers, C. Nevison // *Autism Dev. Disord.* – 2021. – Vol. 18. – doi: 10.1007/s10803-021-05120-7. Online ahead of print.

77. Fombone, E. Epidemiological surveys of ASD: advances and remaining challenges / E. Fombone, H. MacFarlare, A. C. Salem // *Autism Dev Disord.* –2021. – doi: 10.1007/s10803-021-05005-9. Online ahead of print.

78. Fombonne, E. Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: an update / E. Fombonne // *J Autism Dev Disord.* –2003. – Vol. 33(4). – P. 365–82.

79. Wing, L. The epidemiology of autistic spectrum disorders: is the prevalence rising? / L. Wing, D. Potter // *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Review.* – 2002. – Vol. 8(3). – P. 151–61.

80. Fombonne, E. Epidemiological trends in rates of autism / E. Fombonne // *Mol Psychiatry.* – 2002. – Vol. 7 Suppl 2. – P. S4-6.

81. Charman, T. The prevalence of autism spectrum disorders. Recent evidence and future challenges / T. Charman // *Eur Child Adolesc Psychiatry.* – 2002. – Vol. 11(6). – P. 249–56.

82. Prevalence of autism in a US metropolitan area / M. Yeargin-Allsopp, C. Rice, T. Karapurkar [et al.] // *JAMA.* – 2003. – Vol. 289(1). – P. 49–55.

83. Prevalence of autism spectrum disorders--autism and developmental disabilities monitoring network, 14 sites, United States, 2002. Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2002 Principal Investigators; Centers for Disease Control and Prevention // MMWR Surveill Summ. – 2007. – Vol. 56(1). – P. 12–28.

84. Prevalence of autism spectrum disorders--autism and developmental disabilities monitoring network, United States, 2006. Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2006 Principal Investigators; Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // MMWR Surveill Summ. – 2009. – Vol. 58(10). – P. 1–20.

85. Prevalence of autism spectrum disorders--autism and developmental disabilities monitoring network, 14 sites, United States, 2008. Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2008 Principal Investigators; Centers for Disease Control and Prevention // MMWR Surveill Summ. – 2012. – Vol. 61(3). – P.1–19.

86. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012 / D. L. Christensen, J. Baio, K. Van Naarden Braun [et al.] // MMWR Surveill Summ. – 2016. – Vol. 65(3). – P.1–23.

87. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014 / J. Baio, L. Wiggins, D. L. Christensen [et al.] // MMWR Surveill Summ. – 2018. – Vol. 67(6). –P. 1–23.

88. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014 / J. Baio, L. Wiggins, D. L. Christensen [et al.] // MMWR Surveill Summ. – 2018. – Vol. 67(6). –P. 1–23.

89. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children

Aged 4 Years - Early Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, Seven Sites, United States, 2010, 2012, and 2014 / D. L. Christensen, M. J. Maenner, D. Bilder [et al.] // *MMWR Surveill Summ.* – 2019. – Vol. 68(2). – P. 1–19.

90. Bryson, S. E. First report of a Canadian epidemiological study of autistic syndromes / S. E. Bryson, B. S. Clark, I. M. Smith // *J Child Psychol Psychiatry.* –1988. – Vol. 29(4). – P. 433–45.

91. Norris, S. Childhood autism in Canada: Some issues relating to behavioural intervention / S. Norris, J. R. Paré, Sh. Starky // Science and Technology Division; Political and Social Affairs Division; Economics Division, 2006. – P.

92. Brief report: prevalence of autism spectrum conditions in children aged 5–11 years in Cambridgeshire, UK / F. Scott, S. Baron-Cohen, P. Bolton, C. Brayane // *Autism.* – 2002. – Vol. 6(3). – P. 231–7.

93. Prevalence of pervasive developmental disorders in the British nationwide survey of child mental health / E. Fombonne, H. Simmons, T. Ford [et al.] // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* – 2001. – Vol. 40(7). – P. 820–827.

94. Tebruegge, M. Does routine child health surveillance contribute to the early detection of children with pervasive developmental disorders? An epidemiological study in Kent, U.K / M. Tebruegge, V. Nandini, J. Ritchie // *BMC Pediatr.* – 2004. – Vol. 3 (4). – P. 4.

95. Brent Taylor. Prevalence and incidence rates of autism in the UK: time trend from 2004–2010 in children aged 8 yes Prevalence and incidence rates of autism in the UK: time trend from 2004–2010 in children aged 8 years /Brent Taylor, Hershel Jick, Dean MacLaughlin // *BMJ Open.* –2013. – Vol. 3(10). – e003219. Published online 2013 Oct 3. doi: [10.1136/bmjopen-2013-003219]

96. Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP) / G. Baird, E. Simonoff, A. Pickles [et al.] // *Lancet.* – 2006. –Vol. 368. – P. 210–215.

97. Prevalence of autism-spectrum conditions: UK school-based population study

/ S. Baron-Cohen, F. J. Scott, C. Allison [et al.] // *Br J Psychiatry*. – 2009. – Vol. 194(6). – P. 500–9.

98. Fombonne, E. Prevalence of infantile autism in four French regions / E. Fombonne, C. du Mazaubrun // *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. – 1992. – Vol. 27(4). – P. 203–10.

99. Cialdella, P. An epidemiological study of infantile autism in a French department (Rhône): a research note / P. Cialdella, N. Mamelle // *J Child Psychol Psychiatry*. – 1989. – Vol. 30(1). – P. 165–75.

100. Autism and associated medical disorders in a French epidemiological survey / E. Fombonne, C. Du Mazaubrun, Cans, H. Grandjean // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. – 1997. – Vol. 36(11). – P. 1561–9.

101. Troubles mentaux: dépistage et prévention chez l'enfant et l'adolescent. [Rapport de recherche] Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) / Daniel Bailly, Manuel Bouvard, Françoise Casadebaig [et al.]. – 2003. – 887 p. – <https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01570673/document>.

102. Autisme Grande Cause, 2012. Available from: <http://www.autismegrandecause2012.fr/>.

103. Steffenburg, S. Autism and autistic-like conditions in Swedish rural and urban areas : a population study / S. Steffenburg, C. Gillberg // *Br J Psychiatry*. – 1986. – Vol. 149. – P. 81–7.

104. Sponheim, E. Autism and related disorders: epidemiological findings in a Norwegian study using ICD-10 diagnostic criteria / E. Sponheim, O. Skjeldal // *J Autism Dev Disord*. – 1998. – Vol. 28(3). – P. 217–27.

105. Asperger syndrome in a Norwegian county 2005-08 / B. Weidle, T. Gåsnes, G. K. Skjetne, A. L. Høyland // *Tidsskr Nor Laegeforen*. – 2011. – Vol. 131(6). – P. 573–6.

106. Kielinen, M. Autism in Northern Finland / M. Kielinen, S. L. Linna, I. Moilanen // *Eur. Child. Adolesc Psychiatry*. – 2000. – Vol. 9(3). – P. 162–7.

107. Thimerosal and the occurrence of autism: negative ecological evidence from

Danish population-based data / K. M. Madsen, M. B. Lauritsen, C. B. Pedersen [et al.] // *Pediatrics*. – 2003. – Vol. 112, № 3. – P. 604–606.

108. Parner, E. T. Autism prevalence trends over time in Denmark: changes in prevalence and age at diagnosis / E. T. Parner, D. E. Schendel, P. Thorsen // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2008. – Vol. 162, №12. – P. 1150–1156.

109. Epidemiology of infantile autism in southern Ibaraki, Japan: differences in prevalence in birth cohorts / Y. Tanoue, S. Oda, F. Asano, K. Kawashima // *J Autism Dev Disord.* – 1988. – Vol. 18(2). – P. 155–66.

110. Honda, H. No effect of MMR withdrawal on the incidence of autism: a total population study / H. Honda, Y. Shimizu, M. Rutter // *J. Child. Psychol. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 46, № 6. – P. 572–579.

111. Time trends in reported autistic spectrum disorders in Israel, 1972–2004 / Y. Senecky, G. Hodick, G. Diamond [et al.] // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2009. – Vol. 11, № 1. – P. 30–33.

112. Сухотина, Н. К. К вопросу о динамике распространенности расстройств аутистического спектра в детско-подростковой популяции / Н. К. Сухотина, Н. Ю. Коровина, Г. С. Маринчева // *Психическое здоровье.* – 2013. – №6. – С. 8–13.

113. Hertz-Picciotto, I. The rise in autism and the role of age at diagnosis / I. Hertz-Picciotto, L. L. Delwiche // *Epidemiology.* – 2009. – Vol. 20, № 1. – P. 84–90.

114. Investigation of shifts in autism reporting in the California Department of Developmental Services / J. K. Grether, N. J. Rosen, K. S. Smith, L. A. Croen // *J. Autism. Dev. Disord.* – 2009. – Vol. 39, № 10. – P. 1412–1419.

115. Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status / H. J. Larsson, W.W. Eaton, K. M. Madsen [et al.] // *Am J Epidemiol.* – 2005. – Vol. 161. – P. 916–925.

116. Prenatal, perinatal, and neonatal risk factors of autism spectrum disorder / E. Hisle-Gorman, F. Susi, Th. Stokes [et al.] // *Pediatric Research.* – 2018. – Vol.84. – P.190–198.

117. Prenatal stress and risk for autism / D. K. Kinney, K. M. Munir, D. L. Crowley, A. M. Miller // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2008. – Vol. 32 (8). – P. 1519 – 32.
118. Perinatal factors and the development of autism / E. J. Glasson, C. Bower, B. Petterson [et al.] // *Arch Gen Psychiatry.* – 2004. – Vol. 61. – P. 618–627.
119. Parental psychiatric disorders and autism spectrum disorders / E. Jokiranta, A. S. Brown, M. Heinimaa [et al.] // *Psychiatry res.* – 2013. – Vol. 30. – P. 203–211.
120. Заваденко, Н. Н. Недоношенность и низкая масса тела при рождении как факторы риска нарушений нервно-психического развития у детей / Н. Н. Заваденко, Л. А. Давыдова // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2018. – Т. 63, №4. – С. 43–51.
121. Божкова, Е. Д. Расстройства аутистического спектра : современное состояние проблемы (обзор) / Е. Д. Божкова, О. В. Баландина, А. А. Коновалов // *Современные технологии в медицине.* – 2020. – №12(2). – С.11–120.
122. Maternal and Paternal Age and Risk of Autism Spectrum Disorders / L. A. Croen, D.V. Najjar, B. Fireman, J. K. Grether // *Arch Pediatr Adolesc Med.* – 2007. – Vol. 161, № 4. – P.334–340.
123. Risk of autism and increasing maternal and paternal age in a large north American population / J. K. Grether, M. C. Anderson, L. A. Croen [et al.] // *Am J Epidemiol.* – 2009. – Vol. 170, № 9. – P. 1118–1126.
124. Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis / S. Wu, F. Wu, Y. Ding [et al.] // *Acta Psychiatr Scand.* – 2017. – Vol. 135(1). – P. 29–41.
125. Antidepressant Use During Pregnancy and Childhood Autism Spectrum Disorders / L. A. Croen, J. K. Grether, C. K. Yoshida [et al.] // *Arch Gen Psychiatry.* – 2011. – DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.73.
126. Pattersona, P. H. Maternal infection and immune involvement in autism / P. H. Pattersona // *Trends in Molecular Medicine.* – 2011. – Vol. 17, № 7. – P. 389–394.
127. Family history of autoimmune iseases is associated with an increased risk of

autism in children: a systematic review and meta-analysis / S. Wu, Y. Ding, F. Wu [et al.] // *Neurosci Biobehav Rev.* –2015. – Vol. 55. – P. 322–332.

128. Innate and adaptive immune responses to viral infection and vaccination / T. Aoshi, S. Koyama, K. Kobiyama [et al.] // *Curr Opin Virol.* – 2011. – Vol. 1(4). – P. 226–232.

129. Зайко, О. А. Проблема воздействия тяжелых металлов на нейроны головного мозга, их разрушение и дальнейшее развитие инфантильного аутизма у детей / О. А. Зайко, К. С. Баснакьян // *Детство, открытое миру : сб. материалов Всерос. науч.- практ. конф.* – Омск, 2019. – С. 107–110.

130. Maternal serum persistent organic pollutants in the Finnish prenatal study of autism: a pilot study / K. Cheslack-Postava, P. V. Rantakokko, S. Hinkka-YliSalomäki [et al.] // *Neurotoxicol Teratol.* – 2013. – Vol. 38. – P. 1–5.

131. Rossignol, D. A. Environmental toxicants and autism spectrum disorders: a systematic review / D. A. Rossignol, S. J. Genuis, R. E. Frye // *Transl Psychiatry.* – 2014. – Vol. 4(2). – P.e360.

132. The prevalence of autism spectrum disorders: impact of diagnostic instrument and non-response bias / M. Posserud, A. J. Lundervold, S. A. Lie, C. Gillberg // *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* – 2010. –Vol. 45, № 3. – P. 319–327.

133. Scheibner, V. Autism / V. Scheibner, B. Hancock. – 2001. URL: <http://www.whale.to/vaccine/sch.html>.

134. Thimerosal exposure in early life and neuropsychological outcomes 7–10 years later / J. P. Barile, G. P. Kuperminc, E. S. Weintraub [et al.] // *J Pediatr Psychol.* – 2011. – Vol. 37(1). – P. 106–118.

135. Prenatal and infant exposure to thimerosal from vaccines and immunoglobulins and risk of autism / C. S. Price, W. W. Thompson, B. Goodson [et al.] // *Pediatrics.* – 2010. – Vol. 126(4). – P. 656–664.

136. Taylor, L. E. Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies / L. E. Taylor, A. L. Swerdfeger, G. D. Eslick //

Vaccine. – 2014. – Vol. 32(29). – P. 3623–3629.

137. Пашковский, В. Э. Высокофункциональный аутизм / В. Э. Пашковский // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. – 2013. – №1. – С.16–21.

138. Современные представления о генетике и геномике аутизма / С. Г. Ворсанова, Ю. Б. Юров, А. П. Сильванович [и др.] // Биологические науки. – 2013. – №4. – С. 356–367.

139. Безгодова, А. А. Этиопатогенез расстройств аутистического спектра : современные аспекты проблемы / А. А. Безгодова, М. В. Злоказова // Вятский медицинский вестник. – 2015. – № 2. – С. 25–28.

140. Schaefer, G. B. Genetics evaluation for the etiologic diagnosis of autism spectrum disorders / G. B. Schaefer, N. J. Mendelsohn // Genet. Med. – 2008. – Vol. 10(1). – P. 4–12.

141. Юров, И. Ю. Молекулярная нейроцитогенетика : нестабильность генома в мозге при психических заболеваниях / И. Ю. Юров, С. Г. Ворсанова, Ю. Б. Юров // Психиатрия. – 2007. – №4. – С. 36–43.

142. Структурные вариации генома при аутистических расстройствах с умственной отсталостью / И. Ю. Юров, С. Г. Ворсанова, С. А. Коростелев [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2016. – №7. – С. 50–54.

143. Геномные перестройки у детей с аутистическими расстройствами / И. Ю. Юров, С. Г. Ворсанова, М. А. Зеленова [и др.] // Психиатрия. – 2015. – №4. – С. 76а–77.

144. Identification of novel autism candidate regions through analysis of reported cytogenetic abnormalities associated with autism / J. A. Vorsman, W. G. Staal, E. van Daalen [et al.] // Molecular Psychiatry. – 2006. – Vol. 11(1). – P. 18–28.

145. Cook, E. H. Jr., Scherer SW. Copy-number variations associated with neuropsychiatric conditions / E. H. Jr. Cook, S. W. Scherer // Nature. – 2008. – Vol. 455(7215). – P. 919–923.

146. Glessner, J. T. Autism genome-wide copy number variation reveals ubiquitin

and neuronal genes / J. T. Glessner, K. Wang, G. Cai // *Nature*. – 2009. – Vol. 459. – P. 569–673.

147. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism / J. Hallmayer, S. Cleveland, A. Torres [et al.] // *Arch Gen Psychiatry*. –2011. – Vol. 68(11). – P. 1095–1102.

148. The familial risk of autism / S. Sandin, P. Lichtenstein, R. Kuja-Halkola [et al.] // *JAMA*. – 2014. – Vol. 311(17). –P. 1770–1777.

149. Muhle, R. The genetics of autism / R. Muhle, S. V. Trentacoste, I. Rapin // *Pediatrics*. –2004. – Vol. 113(5). – P. e472–e486.

150. Examining and interpreting the female protective effect against autistic behavior / E. B. Robinson, P. Lichtenstein, H. Anckarsäter [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2013. – Vol. 110(13). – P. 5258–5262.

151. Malhotra, D. CNVs: harbingers of a rare variant revolution in psychiatric genetics / D. Malhotra, J. Sebat // *Cell*. – 2012. – Vol. 148(6). – P. 1223–1241.

152. Betancur, C. Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting / C. Betancur // *Brain Research*. – 2011. – Vol. 1380. – P. 42–77.

153. Willsey, A. J. Autism spectrum disorders: from genes to neurobiology / A. J. Willsey, M. W. State // *Current Opinion in Neurobiology*. – 2015. – Vol. 30. –P. 92–99.

154. Гречанина, Е. Я. Аутизм. Генетические и эпигенетические проблемы / Е. Я. Гречанина // *Scientific Journal of the Ministry of Health of Ukraine*. – 2013. – №2(3). – С. 29–47.

155. Association study with two markers of a human homeogene in autism / E. Petit, J. Herault, J. Martineau [et al.] // *J. Med. Genet*. –1995. – Vol. 32(4). – P. 269–74.

156. Филиппова, Н. В. Нейропатологические и иммунологические аспекты развития расстройств аутистического спектра / Н. В. Филиппова, Ю.Б. Барыльник // *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. – 2013. – №3(11). – С.1198–1202.

157. Lombardo, M.V. MRC AIMS Consortium and baron-Cohen S. Specialization

of right temporo-parietal junction for mentalizing and its relation to social impairments in autism / M.V. Lombardo, B. Chakraborti, E. T. Bullmore // *NeuroImage*. – 2011. – Vol. 56. – P. 1832–1838.

158. Danney, D. R. Lymphocyte subsets and interleukin-2 receptors in autistic children / D. R. Danney, B. V. Frei, G. R. Gaffney // *J. Autism. Dev. Disord.* – 1996. – Vol. 26(1). – P. 87–89.

159. Состояние иммунной системы в континууме расстройств аутистического и шизофренического спектра / Т. П. Ключник, Л. В. Андросова, Н. В. Симашкова [и др.] // *Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. – 2016. – Т. 3, №2(13). – С. 62–66.

160. Urinary levels of neopterin and biopterin in autism / S. Messahel, A. E. Pheasant, H. Pall [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 1998. – Vol. 24(1). – P. 17–20.

161. Stubbs, G. Interferonemia and autism / G. Stubbs // *J. Autism. Dev. Disord.* – 1995. – Vol. 25(1). – P. 71–73.

162. Brief report: allergological evaluation of children with autism / E. Renzoni, V. Beltrami, P. Sentini [et al.] // *J. Autism. Dev. Disord.* – 1995. – Vol. 25(3). – P. 327–333.

163. Allergic sensitization in infantile autism (letter) / B. Bidet, M. Leboyer, B. Descours [et al.] // *J. Autism. Dev. Disord.* – 1993. – Vol. 23(2). – P. 419–20.

164. Reichelt, K. L. Can the pathophysiology of autism be explained by the nature of the discovered urine peptides? / K. L. Reichelt, A. M. Knivsberg // *Nutr Neurosci.* – 2003. – Vol. 6(1). – P. 19–28.

165. Autistic children display elevated urine levels of bovine casomorphin-7 immunoreactivity / O. Sokolov, N. Kost, O. Andreeva [et al.] // *Peptides*. – 2014. – Vol. 56. – P. 68–71.

166. Role of milk-derived opioid peptides and proline dipeptidyl peptidase-4 in autism spectrum disorders / B. Jarmokowska, M. Bukalo, A. Cieslinska [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11(1). – P. 87.

167. Филиппова, Н. В. Нейрохимические аспекты этиопатогенеза расстройств

аутистического спектра / Н. В. Филиппова, Ю. Б. Барыльник // Сибирский медицинский вестник. – 2013. – №8. – С.11–15.

168. Li, K. The role and the mechanism of gamma-aminobutyric acid during central nervous system development / K. Li, E. Xu // *Neurosci. Bull.* – 2008. – Vol. 24(3). – P. 195–200.

169. Foster, A. C. Glutamate- and GABA-based CNS therapeutics / A. C. Foster, J. A. Kemp // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 6(1). – P. 7–17.

170. Bormann, J. The ‘ABC’ of GABA receptors / J. Bormann // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2000. – Vol. 21(1). – P. 16–19.

171. Кулинский, В. И. Катехоламины : биохимия, фармакология, физиология, клиника. Лекция / В. И. Кулинский, Л. С. Колесниченко // *Вопросы медицинской химии.* – 2002. – Т. 48, №1. – С. 45–67.

172. Increased serum levels of glutamate in adult patients with autism / A. Shinohe, K. Hashimoto, K. Nakamura [et al.] // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* – 2006. – Vol. 30. – P. 1472–1477.

173. Specific genetic disorder and autism Clinical contribution towards their identification / D. Cohen, N. Pichard, S. Tordiman [et al.] // *Jornal of Autism and Development Disorder.* – 2005. – Vol. 35. – P. 103–116.

174. Glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa proteins are reduced in autistic parietal cerebellar cortices / S. H. Fatemi, A. R. Halt, J. M. Stry [et al.] // *Biological Psychiatry.* – 2002. – Vol. 52. – P. 805–810.

175. Зенков, Л. Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии) : Руководство для врачей. – 8-е изд. / Л. Р. Зенков. – Москва: МЕДпресс-информ, 2017. – 178 с.

176. GABA and GABA receptors in the central nervous system and other organs / M. Watanabe, K. Maemura, K. Kanbara [et al.] // *Int. Rev. Cytol.* – 2002. – Vol. 213. – P. 1–47.

177. Gaspar, P. The developmental role of serotonin: news from mouse molecular

genetics / P. Gaspar, O. Cases, L. Maroteaux // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2003. – Vol.4, №10. – P.1002–1012.

178. Gould, E. Serotonin and hippocampal neurogenesis / E. Gould // *Neuropsychopharmacology.* –1999. –Vol.21, №1. – P. 45–51.

179. Neuronal 5-NT metabotropic receptors: fine tuning of their structure. Signaling and roles in synaptic modulation / J. Buckaert, S. Claesen, C. Becamel [et al.] // *Cell Tissue Res.* – 2006. – Vol.326, №4. – P. 553–572.

180. Transient uptake and storage of serotonin in developing thalamic neurons / C. Lebrand, J. Cases, C. Albrecht [et al.] // *Neuron.* –1996. – Vol. 17, №4. – P. 823–835.

181. Lesch, K. P. Genetically driven variation in serotonin uptake: in there a link to affective spectrum, neurodevelopmental and neurodegenerative disorders / K. P. Lesch, R. Mossner // *Biol. Psychiatry.* – 1998. – Vol.44, №2. – P. 179–192.

182. Chronic stress decreases cell proliferation in adult cerebral cortex: reversal and antidepressant treatment / M. Banasr, G.W. Valentine, X. Y. Li [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 2007. – Vol.62, №4. – P. 496–504.

183. Autism spectrum disorder associated with low serotonin in CSF and mutations in the SLC29A4 plasma membrane monoamine transporter (PMAT) gene / D. Adamsen, V. Ramaekers, H. T. Ho [et al.] // *Mol. Autism.* – 2014. – Vol. 5 (1). – P.43.

184. Горина, А. С. Возрастная динамика серотонина и 5-гидроксииндолуксусной кислоты в сыворотке крови у детей с синдромом Каннера / А. С. Горина, Л. С. Колесниченко // *Сибирский медицинский журнал.* – 2012. – №5. – С.127–129.

185. Горина, А. С. Наследование гена транспортера серотонина у детей с аутизмом, синдромом дефицита внимания и гиперактивности и их коморбидности / А. С. Горина, Л. С. Колесниченко // *Сибирский медицинский журнал.* – 2013. – №3. – С. 23–37.

186. Карев, В. А. Активация защитной системы и повышение работоспособности при подготовке спортсменов / В. А. Карев, Е. А. Ширковец //

Гребной спорт в России. – 2001. – №4. – С. 28–29.

187. Гомазков, О. А. Пептиды в кардиологии. Биохимия. Физиология. Патология. Информация. Анализ / О. А. Гомазков. – Москва: Материк Альфа, 2000. –144 с.

188. Lack of social exploratory activation in male μ -opioid receptor KO mice in response to playback of female ultrasonic vocalizations / M. Wöhr, A. Moles, R. K. Schwarting, F. R. D'Amato // *Social neuroscience*. – 2011. – Vol. 6(1). – P.76–87.

189. Полетаев, А. Б. Антитела к антигенам нервной ткани и патология нервной системы / А. Б. Полетаев // *Вестник «МЕДСИ»*. – 2011. – №3. – С.14–21.

190. Pierre Veinante. The amygdala between sensation and affect: a role in pain / Pierre Veinante, Ipek Yalcin, Michel Barrot // *Journal of Molecular Psychiatry*. – 2013. – Vol. 1. – P. 9.

191. Bhargava, Sh. Expression of nerve growth factor during the development of nervous system in early chick embryo / Sh. Bhargava, S. P. Modak // *Developmental Brain Research*. – 2002. – Vol.136. – P. 43–49.

192. Agnati, L. F. Volum transmission and wiring transmission from cellular to molecular networks: History and perspectives / L. F. Agnati, A. Zanardi // *Acta Physiol. (Oxf.)*. – 2006. –Vol.187, №1–2. – P. 329–344.

193. Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain-derived neurotrophic factor family / Andreas Hohn, Joachim Leibrock, Karen Bailey, Yves-Alain Barde // *Nature*. – 2013. – Vol. 344. – P. 339 – 341.

194. Ronald M. Lindsay. Nerve growth factor regulates expression of neuropeptide genes in adult sensory neurons / Ronald M. Lindsay, Anthony J. Harmar // *Nature*. – 2013. –Vol. 337. – P. 362–364.

195. Reduced cerebrospinal fluid and plasma nerve growth factor in drug-naïve psychotic patients / A. Kale, S. Joshi, A. Pillai [et al.] // *Schizophr Res*. – 2009. – Aug 25. – PMID 19713082.

196. Raised plasma nerve growth factor levels associated with early-stage romantic

love / E. Emanuele, P. Politi, M. Bianchi [et al.] // Psychoneuroendocrinology. –2006. – Vol. 31 (3). – P. 288–294.

197. Suliman, S. Brain-Derived NeurotrophicFactor (BDNF) protein levels in anxiety disorders: systematic review and metaregression analysis / S. Suliman, S. M. Hemmings, S. Seedat // Front Integr Neurosci. – 2013. –Vol. 7. – P. 55.

198. Teixeira, A. L. Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor: correlation with mood, cognition and motor function / A. L. Teixeira, I. G. Barbosa, B. S. Diniz // Biomark Med. – 2010. –Vol. 4(6). – P. 871–877.

199. Bus, B. A. Determinants of serum brain derived neurotrophic factor / B. A. Bus, M. L. Molendijk, B. J. Penninx // Psychoneuroendocrinology. – 2011. –Vol. 36. – P. 228–239.

200. Гомазков, О. А. Нейротрофические факторы мозга. Справочно-информационное издание / О. А. Гомазков. – Москва, 2004. – С. 18–25.

201. Marosi, K. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges / K. Marosi, M. P. Mattson // Trends Endocrinol Metab. – 2014. – Vol. 2. – P. 89–98.

202. Matsuzaki, M. Structural basis of longterm potentiation in single dendritic spines / M. Matsuzaki, N. Honkura, G. C. Ellis-Davies // Nature. – 2004. – Vol. 17. – P. 761–766.

203. Андреева, Л. И. Теоретическое и прикладное значение белков теплового шока 70 Кда; возможность практического применения и фармакологической коррекции / Л. И. Андреева // Обзоры по клинической фармакологии и лек. терапии. – 2002. – Т.1, №2. – С. 2–18.

204. The role of heat shock proteins Hsp70 and Hsp27 in cellular protection of the central nervous system / T. B. Franklin, A. M. Krueger-Naug, D. B. Clarke [et al.] // Int. J. Hyperthermia. – 2005. –Vol. 21 (5). – P. 379–392.

205. Regulatory Coordination between Two Major Intracellular Homeostatic Systems Heat shock response and autophagy / K. Dokladny, M. N. Zuhl, M. Mandell [et al.]

// J Biol Chem. – 2013. – Vol. 288 (21). – P. 14959–14972.

206. Острова, И. В. Значение иммуногистохимических исследований белков теплового шока семейства HSP70 для изучения постреанимационных изменений мозга / И. В. Острова, В. В. Мороз, М. Ш. Аврущенко // Общая реаниматология. – 2007. – № 3. – С. 91–96.

207. Молекулярные механизмы разработанной поэтапной нейропротективной терапии в условиях экспериментального острого нарушения мозгового кровообращения. Возможная роль белков теплового шока (Hsp) и фактора, индуцированного гипоксией (HIF-1), в реализации этого действия / Т. В. Черний, И. Ф. Беленичев, А. В. Абрамов, С. В. Павлов // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2011. – Т.20. №1. – С.72–75.

208. Беленичев, И. Ф. Возможная роль Hsp-белков в реализации энерготропного механизма нейропротективного действия цереброкурина / И. Ф. Беленичев, С. В. Павлов // Нейронауки : теоретические и клинические аспекты. – 2010. – Т.6, №1. – С. 31–36.

209. Interaction of the PAS B domain with HSP90 accelerates hypoxia-inducible factor-alpha stabilization / D. M. Katschinski, L. Le, S. G. Schindler [et al.] // Cell Physiol. Biochem. – 2004. – Vol.14. – P. 351–360.

210. Характеристика морфологических изменений гиппокампа старых крыс в результате стрессового воздействия / А. В. Смирнов, И. Н. Тюренков, М. В. Шмидт [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2013. – № 2 (46). – С. 14–17.

211. Paul, C. Hsp27 as a negative regulator of cytochrome C release / C. Paul, F. Manero, S. Gonin // Mol. cell. Biol. – 2002. – Vol. 22, №3. – P. 816–824.

212. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных, рожденных в тяжелой асфиксии / А. А. Зарубин, Н. И. Михеева, Е. С. Филиппов [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2017. – №2(114). – С. 95–101.

213. Биохимические маркеры в диагностике ишемии головного мозга / А. А.

Скоромец, С. А. Дамбинова, М. М. Дьяконов [и др.] // Международный неврологический журнал. – 2009. – №5(27). – С.15–20.

214. Characterisation of the diagnostic window of serum glial fibrillary acidic protein for the differentiation of intracerebral haemorrhage and ischaemic stroke / F. Dvorak, I. Haberer, M. Sitzer, C. Foerch // *Cerebrovasc. Dis.* – 2009. – Vol. 27(1). – P. 37–41.

215. Serum S100B predicts a malignant course of infarction in patients with acute middle cerebral artery occlusion / C. Foerch, B. Otto, O. C. Singer [et al.] // *Stroke.* – 2004. – Vol. 35(9). – P. 2160–2164.

216. Спектр фармакологических эффектов антител к белку S 100 в реализованной форме и механизмы их реализации / Г. Р. Хакимова, Т. А. Воронина, Ю. Л. Дугина [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии.* – 2016. – №4. – С. 100–113.

217. The S100B protein in biological fluids: more than a lifelong biomarker of brain distress / F. Michetti, V. Corvino, M. C. Geloso [et al.] // *Journal of Neurochemistry.* – 2012. – Vol. 120(5). – P. 644–659.

218. S100B's double life: Intracellular regulator and extracellular signal / R. Donato, G. Sorci, F. Riuizi [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research.* – 2009. – Vol. 1793(6). – P. 1008–1022.

219. Calcium and S100B Regulation of p53-Dependent Cell Growth Arrest and Apoptosis / G. Scotto, J. Deloulme, D. Rousseau [et al.] // *Mol. Cell Biol.* – 1998. – Vol. 18(7). – P. 4272–4281.

220. Био-маркеры в клинической практике / Л. Павлушкина, Е. Черневская, И. Дмитриева, Н. Белобородова // *Поликлиника.* – 2013. – № (3). – С. 10–14.

221. S100B expression in and effects on microglia / C. Adami, G. Sorci, E. Blasi [et al.] // *Glia.* – 2001. – Vol. 33(2). – P.131–42.

222. S100B in brain damage and neurodegeneration / M. Rothermundt, M. Peters, J. H. Prehn, V. Arolt // *Microsc Res Tech.* – 2003. – Vol. 60(6). – P. 614–32.

223. Serum S-100B Protein as A Biochemical Marker of Brain Injury: Review of Current Concepts / S. Korfiyas, G. Stranjalis, A. Papadimitriou [et al.] // *CMC.* –2006. –

Vol. 13(30). – P. 3719–3731.

224. S-100B is increased in melancholic but not in non-melancholic major depression / M. Rothermundt, V. Arolt, M. Wiesmann [et al.]// *Journal of Affective Disorders*. – 2001. – Vol. 66(1). – P. 89–93.

225. Ветчинкина, Ю. В. Поиск биомаркеров церебральной гипоксии у новорожденных / Ю. В. Ветчинкина, А. П. Скоромец // *Известия Коми научного центра УрО РАН*. – 2013. – №1(13). – С. 56–62.

226. Изменение уровня белка S-100 у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС / Г. С. Голосная, А. С. Петрухин, К. А. Маркевич, О. Е. Трифонова // *Педиатрия*. – 2004. – №1. – С.1–6.

227. Оценка степени участия биохимических маркеров перинатального поражения центральной нервной системы у детей / О. Н. Красноручкая, Е. А. Балакирева, А. А. Зуйкова, И. С. Добрынина // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2014. – №21(2). – С.26–29.

228. Степень выраженности неврологического дефицита у детей раннего возраста на основе оценки нейробиохимических маркеров / О. Н. Красноручкая, Е. А. Балакирева, Д. Ю. Бугримов [и др.] // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2014. – №1. – С.1–6.

229. Диагностическое значение показателей белка S100 и нейротрофического фактора головного мозга BDNF в крови у глубоко недоношенных детей / Т. В. Самсонова, Н. А. Бенис, С. Б. Назаров, Г. Н. Кузьменко // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2015. – №4(63). – С.40–42.

230. Серикова, И. Ю. Иммунобиохимические маркеры поражения нервной системы у подростков с отдаленными последствиями перинатальной патологии ЦНС / И. Ю. Серикова, Е. Н. Воробьева, Г. И. Шумахер // *Journal of Siberian Medical Sciences*. – 2014. – №2. – P. 1–7.

231. Does oxytocin mediate social deficits in autism? / C. Modahl, D. Fein, L. Waterhouse, N. Newton // *J. Autism. Dev. Disord.* – 1992. – Vol. 22 (3). – P. 449–451.

232. Plasma oxytocin levels in autistic children / C. Modahl, L. Green, D. Fein [et al.] // *Biol. Psychiatry.* –1998. – Vol. 43 (4). – P. 270–277.
233. Plasma oxytocin and arginine-vasopressin levels in children with autism spectrum disorder in China: Associations with symptoms / H.-F. Zhang, Y. C. Dai, J. Wu [et al.] // *Neurosci. Bull.* – 2016. – Vol. 32 (5). – P. 423–432.
234. Association between the oxytocin receptor (OXTR) gene and autism: relationship to Vineland Adaptive Behavior Scales and cognition / E. Lerer, S. Levi, S. Salomon [et al.] // *Mol. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 13 (10). – P. 980–988.
235. Башина, В. М. Современное состояние проблемы аутизма в детском возрасте / В. М. Башина // *Психиатрия.* – 2003. – № 3. – С. 7–11.
236. Альбицкая, Ж. В. Ранний детский аутизм – проблемы и трудности первичной диагностики при междисциплинарном взаимодействии / Ж. В. Альбицкая // *Медицинский альманах.* – 2016. – №2. – С.108–11.
237. Богдашина, О. Б. Синестезия при аутизме / О. Б. Богдашина // *Аутизм и нарушения развития.* – 2016. – №14(3). – С. 21–31.
238. Расстройства аутистического спектра в детском возрасте : диагностика, терапия, профилактика, реабилитация. Клинические рекомендации. – Москва: Российское общество психиатров, 2020. – 125 с.
239. Макаров, И. В. Диагностика детского аутизма : ошибки и трудности / И. В. Макаров, А. С. Автенюк // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2018. – Т. 29, №3. – С. 75–81.
240. Симашкова, Н. В. Расстройства аутистического спектра : диагностика, лечение, наблюдение. Клинические рекомендации (протокол лечения) / Н. В. Симашкова, Е. В. Макушкин. – Москва, 2015. – 50 с.
241. Проблемы диагностики расстройств аутистического спектра у детей / Е. А. Ткачук, Н. Н. Мартынович, Л. В. Рычкова, В. М. Поляков // *Тихоокеанский медицинский журнал.* – 2020. – №4. – С. 35–43.
242. Богдашина, О. Б. Роль различий сенсорного восприятия в аутизме:

краткий обзор научных исследований прошлых лет и современности / О. Б. Богдашина // Вестник КГПУ им. В.П. Астафьева. – 2013. – №4. – С.14–22.

243. Сорокин, А. Б. Скрининговые методы для выявления целевой группы «спектр аутизма» педагогами и психологами / А. Б. Сорокин, М. А. Зотова, Н. Ю. Коровина // Психологическая наука и образование. – 2016. – №21(3). – С. 7–15.

244. Митина, О. В. Разработка и адаптация психологических опросников / О. В. Митина. – Москва: Смысл, 2011. – 235 с.

245. Мухаммадсолих, Ш. Б. Разработка скрининговых методов диагностики аутизма. Новые возможности раннего выявления / Ш. Б. Мухаммадсолих, Д. М. Нурмухамедова // Abstracts Nationwide scientific forum of students 736 with international participation «Student science – 2019». – 2019. – Т. 2. – С. 736–737.

246. Раннее выявление расстройств аутистического спектра / В. А. Макашева, Д. С. Суворова, Д. А. Воевода [и др.] // Российский психиатрический журнал. – 2016. – №6. – С.11–16.

247. Драчук, Л. А. Рациональное использование медико-статистических исследований в практическом здравоохранении / Л. А. Драчук, Т. Э. Драчук, М. В. Пешикова // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2016. – № 2. – С. 78–85.

248. Polish Adaptation of the Social Communication Questionnaire (SCQ) and Female Autism Phenotype : An Investigation of Potentially Sex-Biased Items in the Screening Assessment and Their Impact on Scores / A. Rynkiewicz, M. Szura, D. Bernaciak [et al.] // PubMed. – 2021. – Vol.11(6). – P. 682.

249. Sensitivity and specificity of early screening for autism / P. Suren, A. Saasen-Havdahl, M. Bresnahan [et al.] // BJPsych Open. – 2019. – Vol. 5(41). – P. 1–8.

250. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS) / E. Schopler, R. J. Reichler, R. F. DeVellis, K. Daly // J Autism Dev Disord. – 1980. – Vol. 10(1). – P. 91–103.

251. Гернер, С. В. Проблемные аспекты диагностики аутизма в дошкольном детстве / С. В. Гернер, Е. И. Манапова // Омский психиатрический журнал. – 2016. –

№ 1 (7). – С. 14–19.

252. Шапошникова, А. Ф. Скрининговая диагностика и динамический контроль детей с заболеваниями аутистического спектра с использованием рейтинговой шкалы для оценки детского аутизма / А. Ф. Шапошникова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2012. – Т. 22, №2. – С. 63–8.

253. Frigaux, A. ADI-R and ADOS and the differential diagnosis of autism spectrum disorders : Interests, limits and openings / A. Frigaux, R. Evrard, J. Lighezzolo-Alnot // *Enceph.* – 2019. – Vol. (45)5. – P. 441–448.

254. _Patterns of autism symptoms: hidden structure in the ADOS and ADI-R instruments / J. Lefort-Besnard, K. Vogeley, L. Schilbach [et al.] // *Research Gate.* – 2020. – Vol.10(1). – P. 257.

255. Diagnostic tests for autism spectrum disorder (ASD) in preschool children / M. Randall, K. Egberts, A. Samtani [et al.] // *PubMed.* – 2018. – Vol.7(7). – P. 44 - 45

256. Коваль-Зайцев, А. А. Дифференциальная диагностика когнитивного дизонтогенеза у детей с расстройствами аутистического спектра / А. А. Коваль-Зайцев // *Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области.* – 2016. – Т. 4, №2 (13). – С. 19–23.

257. The intellectual profile of children with autism spectrum disorders may be underestimated: A comparison between two different batteries in an Italian sample / D. Giofrè, S. Provazza, D. Angione [et al.] // *PMС.* – 2019. – Vol. 90. – P. 72–79.

258. Сайфутдинова, Л. Р. Использование шкалы Вайнленд при диагностике больных аутизмом и синдромом Аспергера (по материалам зарубежной печати) / Л. Р. Сайфутдинова // *Аутизм и нарушения развития.* – 2003. – №2. – С. 51 – 57.

259. Сайфутдинова, Л. Р. Оценка уровня развития адаптации ребенка с помощью Шкалы Вайнленд / Л. Р. Сайфутдинова, М. А. Сударикова // *Школа здоровья.* – 2004. – №1. – С. 48–56.

260. Использование шкал Бейли (BaileyIII) для оценки нейрокогнитивного развития детей в норме и при патологии / Н. И. Бакушкина, С. Ю. Киселев, О. А.

Львова [и др.] // Теоретическая и экспериментальная психология. –2018. –Т.11, №1. – С. 85–94.

261. Апробация методики «Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition» / П. А. Павлова, Н. И. Бакушкина, Е. В. Сулейманова [и др.] // Российский психологический журнал. – 2020. – Т.17, №4. – С. 49–64.

262. Chawarska K. Decreased spontaneous attention to social scenes in 6-month-old infants later diagnosed with autism spectrum disorders / K. Chawarska, S. Macari, F. Shic // Biol Psychiatry. – 2013. – Vol. 74(3). – P. 195–203.

263. Айтрекинг в психологической науке и практике / под. ред. В. А. Барабанщикова. – Москва: Когито-Центр, 2015. – 23 с.

264. Repetitive behavior in 12-month-olds later classified with autism spectrum disorder / J. T. Elison, J. J. Wolff, J. S. Reznick [et al.] // J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. – 2014. – Vol. 53(11). – P. 1216–24.

265. Positive affect in infant siblings diagnosed with autism spectrum disorder / J. H. Filliter, J. Longard, M. A. Lawrence [et al.] // J Abnorm Child Psychol. –2015. – Vol. 43(3). – P. 567–75.

266. Сравнительное исследование ЭЭГ в норме и при раннем детском аутизме / Е. А. Луцкекина, Е. Д. Подрезная, В. С. Луцкекин, В. Б. Стрелец // Журнал высшей нервной деятельности. – 2010. – Т. 60, №6. – С. 657–66.

267. Северин, А. П. Диагностика расстройств аутистического спектра в детском возрасте / А. П. Северин // Кронос. – 2021. – Т.6, №8(58). – С. 35–38.

268. Связь спектральных характеристик ЭЭГ со степенью выраженности аутистических проявлений / А. Б. Сорокин, О. В. Баландина, С. А. Полевая [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2019. – Т.11, №1. – С. 84–89.

269. Казари, К. Современное состояние поведенческих вмешательств при аутизме и нарушениях развития / К. Казари // Аутизм и нарушения развития. – 2016. – Т.14, №4. – С. 68–76.

270. Марценковский, И. А. Базовые принципы оказания медицинской помощи

детям с общими нарушениями психического развития – расстройствами спектра аутизма / И. А. Марценковский, Я. В. Бикшаева, А. В. Дружинская // *Нейро News : психоневрология и нейропсихиатрия.* – 2007. – №2. – С. 12–19.

271. Examination of the Korean modified checklist of autism in toddlers: item response theory / Н. К. Seung, J. Ji, S. J. Kim [et al.] // *J Autism Dev Disord.* –2015. – Vol. 45(9). – P. 2744–2757.

272. Клинико-психологические подходы к профилактике психических расстройств раннего детского возраста / М. В. Иванов, Н. В. Симашкова, Г. В. Козловская, Н. А. Тяпкина // *Психиатрия.* – 2015. – №3(67). – С. 22–27.

273. Основополагающие задачи и проблемы охраны психического здоровья детей в России / Е. В. Макушкин, Е. Н. Байбарина, О. В. Чумакова, Н. К. Демчева // *Психиатрия.* – 2015. – №4(68). – С. 5–11.

274. Лебединский, В. В. Нарушения психического развития в детском возрасте: учеб. пособие для студ. психол. фак. высш. учеб. заведений / В. В. Лебединский. – Москва: Изд. центр «Академия», 2003. – 144 с.

275. Schopler, E. Evaluation of Treatment for Autistic Children and Their Parents / E. Schopler, G. V. Mesibov, A. Baker // *Journal of the American Academy of Child Psychiatry.* – 1982. – Vol. 21. – P. 262–267.

276. Effect of Treatment Structure on Development in Autistic Children / E. Schopler, S. S. Brehm, M. Kinsbourne, R. J. Reichler // *Archives General of Psychiatry* – 1971. – Vol. 24. – P. 415–421.

277. Schopler, E. Parents as Cotherapists in the Treatment of Psychotic Children / E. Schopler, R. J. Reichler // *J. of Autism and Childhood Schizophrenia.* – 1971. –Vol. 1. – P. 87–102.

278. Шоплер, Э. Поддержка аутичных и отстающих в развитии детей. Сборник упражнений для специалистов и родителей / Э. Шоплер, М. Ланзид, Л. Ватерс. – Минск : БелАПДИ, 1997. – 425 с.

279. Никольская, О. С. Специальный федеральный государственный стандарт

начального образования детей с расстройствами аутистического спектра (основные положения) [Электронный ресурс] / О. С. Никольская // Альманах института коррекционной педагогики. – 2010. – №14. – Режим доступа : <http://almanah.ikprao.ru/>

280. Митчелл, Д. Эффективные педагогические технологии специального и инклюзивного образования : пер. с англ./ Д. Митчелл. – Москва: Перспектива, 2011. – 138 с.

281. Малофеев, Н. Н. Западноевропейский опыт сопровождения учащихся с особыми образовательными потребностями в условиях интегрированного обучения / Н. Н. Малофеев // Дефектология. – 2005. – № 5. – С. 3–18.

282. Шут, Н. Отчаянная борьба с аутизмом / Н. Шут // В мире науки. – 2010. – № 11–12. – С. 32 – 39.

283. Шрамм, Р. Детский аутизм и АВА. АВА : терапия, основанная на методах прикладного анализа поведения / Р. Шрамм. – Екатеринбург : Рама Паблишинг, 2013. – 208 с.

284. Мохонько, Д. А. Основные принципы АВА терапии в работе с детьми младшего школьного возраста с расстройством аутистического спектра / Д. А. Мохонько, С. И. Ткаченко // Евразийский союз ученых. – 2021. – №2(83). – С.16–18.

285. Разживина, М. И. Особенности адаптивного поведения детей с аутизмом / М. И. Разживина, В. А. Заболотская // Сетевой научный журнал «Личность в меняющемся мире : здоровье, адаптация, развитие. – 2020. – Т.8, №2(29). – С. 201–215.

286. Либлинг, М. М. Холдинг-терапия как форма психологической помощи семье, имеющей аутичного ребенка / М. М. Либлинг // Дефектология. –1996. – №3. – С. 56–66.

287. Роджерс, С. Дж. Денверская модель раннего вмешательства для детей с аутизмом / С. Дж. Роджерс, Дж. Доусон, Л. А. Висмара. – Екатеринбург : Рама Паблишинг. 2016. – 764 с.

288. Berney, T.P. Management of pervasive developmental disorders. Treating

mental illness and behaviour disorders in children and adults with mental retardation / T.P. Berney, J. Corbett. – Washington, DC: American Psychiatric Press, 2001. – P. 451–466.

289. Денисова, Е. А. Опыт применения психофармакотерапии в комплексной помощи детям с синдромом детского аутизма / Е. А. Денисова, Н. Н. Соколова // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т.5, №2. – С. 103–108.

290. Мацнева, Е. М. Аутизм и натуропатия. Что нужно давать детям с аутизмом из натуропатических добавок / Е. М. Мацнева // Аутизм и нарушения развития. – 2007. – №4. – С.1– 20.

291. Влияние церебролизина на когнитивные функции при детском аутизме и синдроме Аспергера / М. Г. Красноперова, В. М. Башина, И. А. Скворцов, Н. В. Симашкова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2003. – №6. – С. 15–18.

292. Башина, В. М. Применение церебролизина в сочетании с нейрорептиками для коррекции поведенческих расстройств при процессуальном детском аутизме / В. М. Башина, М. Г. Красноперова, Н. В. Симашкова // Психиатрия. – 2004. – №3. – С. 35–42.

293. Опыт пролонгированного лечения (более 7 лет) rispеридоном ранней шизофрении и аутизма у детей / Г. В. Козловская, М. А. Калинина, Н. И. Голубева [и др.] // Вопросы психического здоровья детей и подростков. –2008. – №1. – С. 69–78.

294. Применение атипичных нейрорептиков при реабилитации детей с аутизмом в рамках системного подхода / И. Н. Вакула, Ю. Ш. Васянина, З. Х. Горбунова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2007. – №6. – С. 7–12.

295. The ScanBrit randomised, controlled, singleblind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders / P. Whiteley, D. Naracopos, A. M. Knivsberg [et al.] // Nutr Neurosci. – 2010. – Vol. 13 (2). – P. 87–100.

296. Безродный, С. Л. Микробиота кишечника и расстройство аутистического спектра у детей / С. Л. Безродный // Российский педиатрический журнал. – 2019. – Т.

22, №1. – С. 51–56.

297. Chelation for autism spectrum disorder (ASD) / S. James, S. W. Stevenson, N. Silove, K. Williams // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2015. – № 5. – Art. No.: CD010766. – DOI: 10.1002/14651858.CD010766.pub2.

298. Колосова, Е. Б. Индивидуальный образовательный маршрут ребенка с ограниченными возможностями здоровья в горизонте жизненных перспектив : постановка проблемы / Е. Б. Колосова // *Проблемы современного образования*. – 2021. – №1. – С.106–108.

299. Приказ Минздрава России от 28.09.2020 №1029н «Об утверждении перечней медицинских показаний и противопоказаний для санаторно-курортного лечения». АО «Кодекс». Официальный интернет-портал правовой информации 27.10.2020 – www.pravo.gov.ru, 27.10.2020, №0001202010270044.

300. Мольская, Н. Е. Лечение заболеваний нервной системы физическими факторами / Н. Е. Мольская. – Евпатория : Таврида, 1998. – 245 с.

301. Боголюбов, В. М. Общая физиотерапия : учебник для студентов мед. ВУЗов / В. М. Боголюбов, Г. Н. Пономаренко. – Москва; Санкт-Петербург: СПП, 1998. – 476 с.

302. Медицинская реабилитация / под ред. В. М. Боголюбова. – Изд. 3-е, испр. и доп. – Москва : Бином, 2010. – Кн. I. – 415 с.

303. Медицинская реабилитация / под ред. В. М. Боголюбова. – Москва, 2007. – Т. 1. – 676 с.

304. Медицинская реабилитация : руководство для врачей / под ред. В. А. Епифанова. – Москва : МЕДпресс-информ, 2008. – 328 с.

305. Владимиров А. А. Физиотерапия / А. А. Владимиров, В. В. Ежов, Г. Н. Пономаренко. – Киев : Формат, 2013. – Т. 1. – С. 310–322.

306. Бокша, В. Г. Медицинская климатология и климатотерапия / В. Г. Бокша, Б. В. Богущкий. – Киев : Здоровье, 1980. – 264 с.

307. Физическая и реабилитационная медицина : национальное руководство /

под ред. Г. Н. Пономаренко. – Москва : ГЭОТАР – Медиа, 2016. – С.101–102.

308. Практический опыт применения гидрокинезотерапии у детей с ДЦП / Ш.Б.-П. Данияров, Ж. Б. Буркулов, Ч. А. Бекбанов, Б. В. Жабин // Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей : материалы IV междисциплинарной науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Москва, 2016. – С. 70.

309. Батышева, Т. Т. Лечебное плавание как метод аквареабилитации детей-инвалидов с нервно-мышечной патологией / Т. Т. Батышева, Б. М. Бекбергенов, В. А. Шиошвили // Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей : материалы IV междисциплинарной науч.-практ. конф. с междунар. участием.– Москва, 2016. –С. 24.

310. Обучение плаванию детей младшего школьного возраста с расстройствами аутистического спектра / Э. Ш. Шаяхметова, А. Л. Линтварев, Г. А. Бартдинова, В. А. Соколова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – №5(107). – С.166–169.

311. Children with severe brain injuries. Neurological organization in terms of mobility / R. J. Doman, E. B. Spitz, E. Zucman [et al.] // JAMA. – 1960. – Vol. 174(3). – P. 257–62.

312. Hines, T. M. The Doman-Delcato patterning treatment for brain damage / T. M. Hines // Scientific Review of Alternative Medicine. –2001. – Vol. 5 (2). – P. 80–9.

313. Лосев, Н. И. Гипоксия / Н. И. Лосев // Патифизиология / под ред. Н. Ф. Литвицкого. – Москва: Медицина, 1995. – С. 197–214.

314. Ковальчук, П. Н. Нормобарическая гипокситерапия при хронических заболеваниях / П. Н. Ковальчук, Л. С. Ковальчук // Проблемы здоровья и экологии. – 2013. – Т.4, №38. – С. 95– 99.

315. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия в клинической практике / А. В. Соколов, Д. Р. Ракита, Н. Г. Кочеткова, В. Я. Гармаш // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2001. – №3–4. – С. 166–172.

316. Жеребкер, Е. М. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия в лечении артериальной гипертензии / Е. М. Жеребкер, А. Я. Чижов // Клиническая геронтология. – 2008. – №3. – С. 44–47.

317. Патологические механизмы эффективности интервальной гипокситерапии и энтеральной оксигенотерапии в лечении больных гипертонической болезнью / И. Х. Борукаева, З. Х. Абазова, К. Ю. Шхагумов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – №26. – С.17.

318. Лысенко, В. И. Новое направление в дельфинотерапии / В. И. Лысенко // Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей : материалы IV междисциплинарной науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Москва, 2016. – С. 104.

319. Ревенко, Н. А. Комбинированная санаторно-курортная реабилитация детей с артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями / Н. А. Ревенко, Н. Н. Каладзе, О. Е. Алешина // Российский кардиологический журнал. – 2021. – №26. – С. 9–12.

320. Супрунов, О. В. Бальнео- и магнитотерапия в раннем восстановительном периоде ишемических нарушений церебрального кровообращения : автореф. дис...канд. мед. наук / О. В. Супрунов. – Пятигорск, 2011. – 22 с.

321. Старосельцева, Н. Г. Патогенетический подход к лечению цереброваскулярных расстройств (краткий обзор литературы) / Н. Г. Старосельцева, Л. Г. Агасаров // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2021. – №3. – С. 1–10.

322. Дегтяренко, С. А. О пользе йодобромных ванн / С. А. Дегтяренко // Главный врач Юга России. – 2016. – №1(48). – С. 39–40.

323. Гордашникова, Т. В. Опыт применения йодобромных ванн в санатории «Жемчужина» / Т. В. Гордашникова, Н. Л. Федерко // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2013. – №1(51). – С. 23–24.

324. Опыт применения йодобромных ванн и импульсного низкочастотного

электростатического поля в санаторно-курортной реабилитации больных с хронической ишемией головного мозга / Л. А. Черващенко, А. А. Серебряков, Н. Н. Куликов [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2018. – №5. – С. 212–221.

325. Черващенко, Л. А. Эффективность йодобромных ванн и озонотерапии в реабилитации пациентов с хронической ишемией головного мозга / Л. А. Черващенко, Л. Ю. Дадова, Т.И. Ледовская // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2018. – №3. – С. 61–67.

326. Озеров, А. А. Разработка пакетированной формы кристаллического бишофита для бальнеологического применения / А. А. Озеров, Б. Б. Сысуев // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2018. – №3. – С. 30–32.

327. Бобрик, Ю. В. Физиотерапия при комплексной реабилитации больных с неврологическими синдромами остеохондроза позвоночника / Ю. В. Бобрик, Н. Н. Каладзе // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2011. – №4. – С. 89–94.

328. Шпаковский, В. Н. Традиционные и современные технологии теплечения и бальнеотерапии в комплексном восстановительном лечении пациентов с остеохондрозом позвоночника / В. Н. Шпаковский, Ю. В. Бобрик, В. А. Пономарев // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2017. – Т. 7, №1. – С. 95–103.

329. Ежов, В. В. Применение магний-акцентированной физиотерапии с полтавским бишофитом в лечении миофасциального болевого синдрома / В. В. Ежов, Ф. А. Субботин // Природная аптека. – 2010. – №3. – С. 15–16.

330. Физиотерапия и лечебная физкультура в комплексном лечении больных с переломами дистального метаэпифиза лучевой кости / А. К. Рушай, Ф. В. Климовицкий, С. В. Лисунов, Е. А. Солоницин // Травма. – 2016. – Т.17, №6. – С.101–105.

331. Макаров, С. В. Эффективность подводного ультрафонофореза бишофита в реабилитации больных с посттравматическими артрозами / С. В. Макаров, Л. В.

- Ежова, Д. Э. Равицкий // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2016. – №3. – С. 74.
332. Княжева, Н. Л. Кот и пес спешат на помощь. Анималотерапия для детей / Н. Л. Княжева. – Ярославль: Академия развития. 2000. – 17 с.
333. Соколов П. Л. Детский церебральный паралич : дизонтогенез и восстановительное лечение / П. Л. Соколов. – Москва, 2012. – С. 141–171.
334. Камнева, О. А. Роль анималотерапии в снижении уровня тревожности детей с детским церебральным параличом / О. А. Камнева // Вестник ЮУр ГУ. – 2012. – №31. – С. 83–87.
335. Штраус, И. Иппотерапия. Нейрофизиологическое лечение с применением верховой езды / И. Штраус. – Москва : ИРПО, 2000. – 240 с.
336. Kaminski, M. Play and pets: The physical and emotional impact of child-life and pet therapy on hospitalized children / M. Kaminski, T. Pellino, J. Wish // Children's Health Care. – 2002. – Vol. 31(4). – P. 321–335.
337. Palley, L. S. Mainstreaming animal-assisted therapy / L. S. Palley, P. P. O'Rourke, S. M. Niemi // ILAR Journal/National Research Council, Institute of Laboratory Animal Resources. – 2010. – Vol. 51(3). – P. 199–207.
338. Bass, M. M. The effect of therapeutic horseback riding on social functioning in children with autism / M. M. Bass, C. A. Duchowny, M. M. Llabre // Journal of Autism and Developmental Disorders. – 2009. – Vol. 39(9). – P. 1261–1267.
339. Викулова, Н. Н. Использование иппотерапии в физической реабилитации детей, страдающих ранним детским аутизмом / Н. Н. Викулова, Е. В. Грумберг // Научный вестник Крыма. – 2020. – №1(24). – С.1–8.
340. Свинолулов, А. Г. Факторы влияния иппотерапии на личность ребенка с детским аутизмом / А. Г. Свинолулов, М. В. Тряпичкина // Челябинский гуманитарий. – 2010. – №2 (11). – С. 51–53.
341. Screening for autism spectrum disorders: state of the art in Europe / P. García-Primo, A. Hellendoorn, T. Charman [et al.] // Eur Child Adolesc Psychiatry. –2014. – Vol. 23(11). – P. 1005–1021.

342. Van Heijst, B. F.C. Quality of life in autism across the lifespan: a meta-analysis / B. F.C. Van Heijst, H. M. Geurts // *Autism*. – 2015. – Vol. 19(2). – P. 158–167.
343. Nicolaidis, C. Primary care for adults on the autism spectrum / C. Nicolaidis, C. C. Kripke, D. Raymaker // *Med Clin North Am*. – 2014. – Vol. 98(5). – P.1169–1191.
344. Drug therapy in autism: a present and future perspective / B. Kumar, A. Prakash, R. K. Sewal [et al.] // *Pharmacol Rep*. – 2012. – Vol. 64(6). – P. 1291– 304.
345. Lord, C. Autism spectrum disorders / C. Lord, A. Bailey // *Rutter M. J. Rutter’s child and adolescent psychiatry*. – John Wiley & Sons, 2011. – P. 636–663.
346. Doyle, C. A. Pharmacologic treatments for the behavioral symptoms associated with autism spectrum disorders across the lifespan / C. A. Doyle, C. J. McDougle // *Dialogues Clin Neurosci*. – 2012. – Vol. 14(3). – P. 263–279.
347. Статистика в медицине и биологии : руководство : в 2 т. / под ред. В. А. Медик, М. С. Токмачёва, Б. Б. Фишмана. – Москва : Медицина, 2001. – Т. 1: Теоретическая статистика. – 412 с.
348. Реброва, О. Ю. Описание статистического анализа данных в оригинальных статьях. Типичные ошибки / О. Ю. Реброва // *Медицинские технологии*. – 2011. – № 4. – С. 36–40.
349. Трухачева, Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 379 с.