

На правах рукописи

ЦУКУРОВА ЛАРИСА АЛЕКСАНДРОВНА

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

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Евпатория – 2023

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Республики Крым «Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации»

Научный консультант:

Голубова Татьяна Федоровна - доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Копова Ольга Михайловна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры педиатрии и общественного здоровья, начальник центра медицинской реабилитации и восстановительного лечения, заведующий физиотерапевтическим отделением Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Хан Майя Алексеевна - доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом медицинской реабилитации детей и подростков Государственного автономного учреждения здравоохранения города Москва «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» Департамента здравоохранения Москвы, заведующая Центром медицинской реабилитации Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова» Департамента здравоохранения Москвы.

Черкашина Ирина Викторовна – доктор медицинских наук, заведующий отделением медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» Федеральное медико-биологическое агентство России

Защита состоится «_____» _____ 2024 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 24.2.318.11 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского 295051 г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7) и на сайте <http://cfuv.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.2.318.11
к.м.н., доцент

Н.А. Шадчнева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Расстройства аутистического спектра (РАС) представляют собой важную медико-социальную проблему в современном обществе, так как являются наиболее распространенными нарушениями психики и поведения детского возраста, а также, расстройствами с самым высоким уровнем инвалидизации в детской психиатрии (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). 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).

Мальчики страдают данным расстройством в четыре раза чаще, чем девочки (L. Wing, 1993; 2011; 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, мутации в генах, которые несут информацию о нейромодуляторах или нейромедиаторах, контролирующих миграцию и взаимодействие нейронов в развивающемся мозге, а также участвующих в эпигенетической регуляции генной экспрессии (Пашковский В.Э., 2013; Безгодова А.А., 2015; Юров И.Ю. с соавт., 2015; Zwaigenbaum L., 2018).

Несмотря на высокий интерес к изучению РАС, работ, исследующих особенности нейропротекции, адаптации, предупреждения либо ограничения реализации стресс-реакций очень мало. Остается недостаточно изученным вопрос о взаимозависимости нейробиохимических нарушений с клинико-нейрофизиологическими показателями у детей с аутизмом.

На данный момент не существует определенного метода, позволяющего вылечить пациентов с аутизмом, поэтому актуальным и успешным подходом в реабилитации детей с РАС 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-курортное лечение является непрерывным звеном в реабилитационной программе для детей с расстройствами аутистического спектра, объединяющим совместной работой медицинский и педагогический коллективы, а также, членов «микросоциума». Однако, в структуре санаторно-курортного лечения (СКЛ) при многообразии природных и преформированных физических факторов, недостаточен спектр дифференцированных методик, позволяющих врачу назначить в достаточном объеме эффективный комплекс лечения в соответствии с клинико-патогенетическими особенностями пациентов. В настоящее время нет обоснованных научными исследованиями медицинских рекомендаций к назначению индивидуальных программ комплексного СКЛ детей с РАС.

В связи с этим, разработка дифференцированного подхода к комплексному СКЛ позволит добиться значительного улучшения качества социального функционирования детей, страдающих РАС и инклюзии их в общество.

Степень разработанности темы исследования. Современными научными исследованиями достаточно широко представлены вопросы распространенности РАС, современной диагностики, а также, комплексной медико-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 уделяется вопросам этиологии и патогенеза аутизма.

В последние годы получено большое число доказательств о ведущей роли генетических факторов в генезе данного расстройства. Также, многими исследователями РАС рассматриваются, как нарушения нейронального развития с дисгармоничным формированием мозга и нервных 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 аутизмом (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 их дисфункцию у детей с аутизмом (Колесниченко Л.С. с соавт., 2012; Филиппова Н.В. с соавт., 2013). Современные исследования демонстрируют существенную роль эпигенетической регуляции в невральной 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 неблагоприятным факторам внешней и внутренней среды организму необходимо адекватное функционирование механизмов адаптации. Большинство нейромедиаторов обладают нейропротективным действием, препятствуя воздействию агрессивных факторов и способствуя активации репаративных процессов (Андреева Л.И., 2002; Franklin T. V., 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 СКЛ у детей достаточно широко освещены в источниках литературы, однако, санаторное лечение детей с психическими и поведенческими нарушениями является мало изученным. В настоящее время нет работ по исследованию влияния комплексного лечения на патогенетические и клинические особенности пациентов с РАС. При многообразии природных и преформированных физических факторов остается открытым вопрос об их рациональном, эффективном и

дифференцированном применении у детей РАС. Работы по изучению воздействия СКЛ на основные звенья патогенеза, дифференцированного их применения у детей с аутизмом крайне малочисленны, что требует изучения данного вопроса.

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Оценить особенности нейротрансмиттерных, нейротрофических, нейропротективных, стресс-лимитирующих факторов и белка S100 у детей с расстройствами аутистического спектра, поступивших на санаторно-курортное лечение в зависимости от тяжести заболевания, уровня гиперактивности, умственного развития и органического поражения головного мозга.

2. Определить влияние базисного санаторно-курортного лечения, а также базисного лечения с включением бальнеотерапии, гидрокинезотерапии и иппотерапии на клинико-патогенетические механизмы заболевания у детей с расстройствами аутистического спектра.

3. Обосновать принципы дифференцированного подхода к назначению санаторно-курортного лечения на основе динамики клинических, нейротрофических, нейротрансмиттерных, нейропротективных, стресс-лимитирующих проявлений у детей с расстройствами аутистического спектра.

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

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

Научная новизна исследования. Впервые на СКЛ детям с РАС дана комплексная оценка состоянию и корреляционным взаимоотношениям основных нейротрансмиттерных (серотонин, GABA, окситоцин, β -эндорфин), нейропротективных (NGF, BDNF), стресс-лимитирующих (Hsp27, Hsp70) факторов и 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 РАС ведущим механизмом является дисфункция нейротрофических, нейротрансмиттерных, стресс-лимитирующих факторов, оказывающих влияние на выраженность основных клинических симптомов заболевания.

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

Впервые выявлены особенности РАС в зависимости от степени 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, а у детей с тяжелой степенью, выраженной гиперактивностью и сниженном интеллекте – значительным дисбалансом и изменением данных показателей.

Впервые установлено отсутствие четкой взаимосвязи нарушений нейротрофических, нейромедиаторных, стресс-лимитирующих факторов с наличием либо отсутствия аномалий развития головного мозга, исключая белок астроцитарной глии S100B, который был значительно повышен у детей с РАС, имеющих пороки развития головного мозга.

Впервые прослежена динамика показателей, характеризующих состояние нейротрансмиттерной, нейротрофической, стресс-лимитирующей систем, маркера поражения нервной системы у детей с РАС под влиянием СКЛ с включением методов бальнеотерапии, гидрокинезотерапии и иппотерапии.

Впервые изучена эффективность предложенных комплексов СКЛ у детей с РАС и разработаны критерии дифференцированного назначения соответствующего комплекса лечения.

Впервые доказано преимущество дифференцированной, в зависимости от степени тяжести и выраженности клинической симптоматики комплексной программы СКЛ у детей с РАС, которая способствует регрессу клинических симптомов, улучшению когнитивного функционирования, снижению нейротрансмиттерной дисфункции, повышению активности нейропротективных и стресс-лимитирующих систем.

Теоретическая и практическая значимость работы. В результате проведенного исследования получены новые данные о состоянии и особенностях функционирования нейротрансмиттерной, нейротрофической, нейропротективной, стресс-лимитирующей систем у детей с РАС. Изучены основные закономерности, характеризующие корреляционные взаимоотношения нейробиохимических факторов с клиническими проявлениями, их роли в патогенезе заболевания.

Получены данные о лечебных эффектах бальнеотерапии, гидрокинезотерапии, иппотерапии в комплексе СКЛ на клинические, нейропсихологические, биохимические показатели детей с РАС, которые послужили информационной базой для разработки новых, патогенетически и клинически обоснованных дифференцированных комплексов СКЛ для детей с РАС.

Высокая эффективность применения дифференцированного санаторного лечения, позитивное восприятие методик детьми с РАС и отсутствие побочных реакций позволяют рекомендовать включение бальнеотерапии, гидрокинезотерапии, иппотерапии не только в СКЛ, но и в восстановительное лечение других детских лечебно-реабилитационных центров.

Разработаны и внедрены в работу практического здравоохранения методические рекомендации для назначения дифференцированного СКЛ с учетом клинико-патогенетических особенностей у детей с РАС.

Научно обоснована и доказана целесообразность проведения повторных курсов санаторно-курортного лечения для реализации современной концепции улучшения качества жизни детей с РАС, их инклюзии в активную социальную жизнь.

Методология и методы исследования. Методологической основой исследования явились работы российских и зарубежных ученых в области изучения эпидемиологических, этиологических, клинических, патофизиологических аспектов формирования РАС, 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 для лечения детей с РАС. Исследование относилось к проспективному клиническому исследованию, в котором принимали участие 259 детей с РАС, находившихся на санаторном лечении в г. Евпатория. Перед началом исследования у родителей включенных в исследование детей получено добровольное информированное согласие. До и после лечения всем детям проводилось обследование, включавшее: сбор жалоб и анамнеза, работу с медицинской документацией, обследование специалистами, психологическое тестирование и лабораторные методы исследования. Изучена эффективность базисного СКЛ с применением бальнеотерапии, гидрокинезотерапии, анималотерапии в зависимости от клинических симптомов и тяжести заболевания, биохимических параметров с помощью современных методов статистики. Диссертационная работа выполнялась в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации (1964, с изменениями 2013).

Положения, 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 санаторно-курортного лечения.
4. Дифференцированный подход к санаторному лечению детей с расстройствами аутистического спектра позволяет достигнуть выраженных лечебных эффектов, что в значительной мере проявляется в улучшении социальных навыков, когнитивных функций, коммуникации детей с данной патологией.
5. Проведение повторных курсов санаторно-курортного лечения детей с расстройствами аутистического спектра, учитывая стойкость достигнутого эффекта в условиях климатических курортов Черноморского побережья, способствует минимизации клинической симптоматики, улучшению обучаемости и интеграции детей с данным заболеванием в социум.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Достоверность полученных результатов исследования подтверждается наличием репрезентативного количества наблюдений, достаточного объема клинических, функциональных и биохимических обследований. Выбранные статистические методы позволяют решить поставленные задачи, обоснованные выводы и практические рекомендации являются аргументированными и логически вытекают из результатов исследования. При проведении обследования пациентов использовалось оборудование, прошедшее сертификацию. Фрагменты диссертационной работы опубликованы в рецензируемых изданиях, критические замечания отсутствуют.

Проведение диссертационного исследования одобрено Этическим комитетом ГБУЗ РК «Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации». Диссертационная работа рассмотрена, обсуждена и рекомендована для подачи в специализированный диссертационный совет к официальной защите на заседании Ученого совета ГБУЗ РК «Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации».

Материалы диссертации доложены и обсуждены на III конгрессе неврологов Урала (Екатеринбург, 2016); Ежегодных научных чтениях врачей Евпаторийского курорта «Acta Evpatorica» (Евпатория, 2017, 2018, 2019); XVIII, XIX Конгрессы курортологов и физиотерапевтов Республики Крым «Актуальные вопросы организации курортного дела, курортной политики, медицинской реабилитации и физиотерапии» (Евпатория, 2018, 2019); I Национальном конгрессе с международным участием «Реабилитация – XXI век: традиции и инновации» (Санкт-Петербург, 2017); Научно-практические конференции с международным участием «Актуальные вопросы физиотерапии, курортологии и медицинской реабилитации» (Ялта, 2016, 2017, 2018, 2019); VI, VII, VIII, IX Междисциплинарные научно-практические конференции с международным участием «Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей» (Москва, 2016, 2017, 2018, 2019); XIV Республиканская Научно-практическая конференция "Глауровские чтения. Актуальные вопросы медицинской реабилитации неврологических больных в Республике Крым: комплексная терапия и междисциплинарные подходы" (Евпатория, 2017); I Научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в медицинском образовании и лечебно-реабилитационной практике» (Санкт-Петербург, 2017); II, III, IV Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Актуальные вопросы комплексной медико-социальной и профессиональной реабилитации больных взрослого и детского возраста» (Евпатория, 2018, 2019, 2020); Всероссийский форум «Здравница 2019» (Алушта, 2019); II, III Национальные Междисциплинарные конгрессы с международным участием «Физическая и реабилитационная медицина в педиатрии: традиции и инновации» (Москва, 2019, 2020).

По теме диссертации опубликовано 32 научные работы: 21 статья, из которых 17 – в научных специализированных изданиях, рекомендованных ВАК РФ, SCOPUS – 4; 11 тезисов в материалах конференций, заседаний, съездов и конгрессов, 2 патента и методические рекомендации.

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

Личный вклад автора. Автор самостоятельно проанализировал и обобщил специальную литературу, определил цели и задачи исследования, разработал дизайн исследования. Диссертантом лично проводился отбор пациентов, анкетирование и беседа с родителями, клиническое обследование детей, работа с медицинскими документами, организация проведения лабораторного исследования, назначение комплексов СКЛ. Автор самостоятельно анализировал полученные данные, провел их статистическую обработку, систематизировал и обобщил результаты. Автор принимал активное участие во внедрении основных положений диссертации в практику, разработкой дифференцированного подхода к назначению природных и преформированных факторов, максимально эффективного их комбинирования в комплексной медицинской реабилитации. Подготовлены к публикации лично и в соавторстве статьи по теме диссертации, методические рекомендации и патенты, написание, оформление диссертационной работы и автореферата, выступления на конференциях.

Объем и структура и диссертации. Текст диссертации изложен на 340 страницах компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 45 рисунками и 77 таблицами. Перечень литературы состоит из 349 источников (156 кириллицей и 193 латиницей).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

С 2014 по 2019 годы было обследовано 259 детей с РАС, которые проходили СКЛ на базе ФГБУ «Евпаторийский военный детский клинический санаторий имени Е.П. Глинки» Министерства обороны Российской Федерации и ГБУ РК «Санаторий для детей и детей с родителями «Смена», г. Евпатория в возрасте от 6 до 12 лет (средний возраст $8,67 \pm 2,38$ лет): 57 (22,0%) девочек и 202 (78,0%) мальчика.

Критерии включения в исследование: дети с установленным диагнозом РАС - F84, которые прибыли на СКЛ в г. Евпатория; возраст детей с вышеуказанным диагнозом от 6 до 12 лет; проведение всех обследований в течение трех дней до и после лечения; длительность СКЛ 21-24 дня и добровольное информированное согласие родителей ребенка.

Критерии исключения из исследования: общие противопоказания для СКЛ, коморбидная патология – эпилепсия (G 40) или эпилептиформные изменения на ЭЭГ и дополнительные критерии, выявленные в ходе обследования, такие, как острые вирусные и бактериальные инфекции; несоблюдение родителями плана обследования или нарушение запланированного для ребенка курса лечения (пропуск более 2 процедур), либо сокрытие родителями факта лечения другими незафиксированными в данном исследовании методами, которые могут исказить конечные результаты.

При поступлении пациентов на СКЛ проведено 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 лечение и прогноз заболевания детей с РАС. Выделена и контрольная группа здоровых детей – 32 ребенка, получающих оздоровительное лечение в санаториях г. Евпатория.

Всем детям, больным РАС основной и контрольной группы, было проведено комплексное обследование с подробным сбором жалоб и анамнеза у матери ребенка и работой с медицинской документацией, осмотром специалистами (психиатром, педиатром, неврологом, психологом), использованием клинических, функциональных и лабораторных методов. Оценка тяжести РАС проводилась по шкале CARS (Childhood Autism Rating Scale), степень интеллектуального развития с помощью теста Векслера WISC (шкала Векслера), наличие эпилептиформных изменений исключалось с учетом предоставленного с места жительства или проведенного в санатории электроэнцефалографического исследования головного мозга. Биохимические исследования проводились методом ИФА. Определяли в сыворотке крови уровни нейротрансмиттеров: серотонина, окситоцина, β -эндорфина, GABA; нейротрофинов: NGF, BDNF; шаперонов: Hsp27, Hsp70 и белка S100B. Контрольную группу (КГ) составили 32 здоровых ребенка, находившихся на оздоровлении в санаториях г. Евпатория. Все исследованные группы репрезентативны по возрасту и полу.

Проведено катамнестическое наблюдение за пациентами с балльной оценкой эффективности санаторно-курортного лечения через 1 год.

Статистическая обработка полученного материала проводилась с использованием информационно-статистической программы Statistica 10 (StatSoft.Inc, USA).

Исходя из цели и задач исследования, руководствуясь методом простой рандомизации были сформированы 4 группы: I группа (30 детей); II группа (92 ребенка); III группа (93 ребенка); IV группа (44 ребенка). Пациенты всех групп получали базисное СКЛ. В зависимости от проводимых методов лечения сформированы следующие группы лечения:

I группа (30 детей) получила базисное СКЛ: санаторный щадяще-тонизирующий режим, лечебное питание, климатотерапию по I–II режиму, лечебную гимнастику индивидуально, ручной общий массаж, на курс 10 процедур, ежедневно, длительность 20 минут, занятия с дефектологом в течение 30-40 минут, через день, №10.

Дети II группы на фоне базисного СКЛ проходили курс бальнеотерапии.

II-A группа (44 ребенка) на фоне базисного СКЛ получила курс йодобромных ванн при концентрации йода 10 мг/л и брома 25 мг/л, температуре воды 36-37°C, продолжительностью 8-10 минут, на курс лечения 10 процедур, проводимых через день.

II-B группа (48 детей) на фоне базисного СКЛ получила курс ванн с бишофитом при концентрации бишофита 10 г/л, температуре воды 36-37°C, продолжительностью 8-10 минут, на курс лечения 10 процедур, проводимых через день.

Дети III группы на фоне базисного СКЛ проходили курс гидрокинезотерапии.

III-A группа (46 детей) на фоне базисного СКЛ проходили курс лечебного плавания по методике Булгаковой Н.Ж. Комплекс ЛП включал 10 ежедневных занятий, t воды – 25-27°C, с обучением и овладением навыками простых элементов плавания, либо обучением проплыва ограниченного расстояния и проведение в воде определенных физических упражнений при участии реабилитолога.

III-B группа (47 детей) на фоне базисного санаторно-курортного лечения получила курс лечебного плавания с элементами погружений и занырявания, включающее 10 ежедневных занятий, t воды – 25-27°C, с обучением и овладением навыками простых элементов плавания, а также, обязательным овладением свободного погружения в воду и ныряния в длину и глубину с помощью игровых ситуаций и предметов при участии реабилитолога. При этом ребенок самостоятельно дозирует свое пребывание под водой (кратковременные – 1-6 сек. гипоксические эпизоды) под контролем реабилитолога.

IV группа (44 ребенка) которые на фоне базисного санаторно-курортного лечения получила курс иппотерапии. Занятия ИТ проводились специалистом-инструктором, через день, длительностью 30 минут, №10. 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).

Оценивая клиническую симптоматику РАС, была выделена группа детей, имеющих выраженную гиперактивность, 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). Из проанализированных нами данных следует, что в группу с ГА отнесено 155 (59,8%) детей с РАС, а 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 КГ, а также, показатели в группе ГА были значимо выше ($p < 0,001$) в сравнении с группой без ГА. По результатам оценки степени тяжести заболевания по шкале CARS умеренная степень аутизма выявлена у 127 (49,0%) детей и тяжелая – у 132 (51,0%) детей (Таблица 1).

Таблица 1 - 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.

Все балльные показатели сфер шкалы CARS в ОГ, при средней и тяжелой степенях тяжести в группе детей с РАС были достоверно выше ($p < 0,001$) показателей КГ, а при тяжелой степени достоверно превышали ($p < 0,001$) значения при средней степени тяжести.

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.

Проведенное комплексное клинико-лабораторное обследование оценки в основных клинических группах состояния нейротрансмиттерных, нейротрофических, стресс-лимитирующих систем позволило выявить следующие отклонения у детей с РАС. У детей с РАС, имеющих более выраженные клинические симптомы, содержание серотонина было достоверно ниже ($p < 0,001$) в сравнении с детьми контрольной группы и в группе с умеренной клинической симптоматикой.

Уровень серотонина, являющегося важным нейромодулятором, был достоверно снижен ($p < 0,001$) у всех детей с РАС 291,6 (201,9; 376,8) нг/мл в сравнении со здоровыми детьми 469,3 (421,8; 517,9) нг/мл, указывая на его системную дисфункцию. Его показатели были значимо ($p < 0,001$) ниже у детей с тяжелой степенью заболевания 234,6 (167,9; 302,7) нг/мл, при наличии ГА 214,3 (152,8; 322,5) нг/мл, УО 241,5 (175,6; 324,5) нг/мл, ПРГМ+ 247,2 (168,5; 325,3) нг/мл в сравнении не только с КГ, но и с показателями при средней степени 352,6 (322,4; 406,5) нг/мл, без ГА 373,1 (302,6; 422,3) нг/мл, СИ 304,9 (215,6; 389,6) нг/мл, ПРГМ- 338,5 (312,8; 406,5), что способствовало ослаблению функции серотонинергической модулирующей системы головного мозга у детей с аутизмом, способствовало развитию нейротрансмиттерной дисфункции, являясь фактором, ухудшающим течение и прогноз заболевания, что способствовало появлению агрессии, тревожного и депрессивного синдромов, нарушению сна и аппетита.

Важный нейромедиатор нервной системы ГАВА был достоверно снижен в ОГ ($p < 0,001$) в сравнении со здоровыми детьми (0,38 (0,03; 0,76) ммоль/л; 0,69 (0,56; 1,11) ммоль/л, соответственно) и имел зависимость от тяжести заболевания: у детей без ГА 0,57 (0,06; 0,96) ммоль/л, СИ 0,54 (0,43; 0,94) ммоль/л, средней степенью тяжести 0,65 (0,23; 0,96) ммоль/л и невыраженными клиническими симптомами по шкале CARS находился в пределах возрастной нормы, а значения в группах с ПРГМ+ 0,26 (0,02; 0,43) ммоль/л и ПРГМ - 0,41 (0,03; 0,85) ммоль/л были равномерно снижены ($p < 0,001$) в сравнении с КГ. Снижение уровня ГАВА у детей с более тяжелыми проявлениями заболевания, способствовало ослаблению его ингибирующей функции в головном мозге, что могло выступать посредником формирования социально избегающего поведения у детей с РАС и повышения возбуждения в головном мозге, способствовать появлению эпилептиформной активности головного мозга и снижению когнитивных процессов.

Один из основных регуляторных пептидов β -эндорфин был достоверно повышен у детей с РАС в ОГ ($p < 0,001$) в сравнении с КГ (0,26 (0,08; 0,46) нг/мл; 0,13 (0,01; 0,05) нг/мл, соответственно). Показатели β -эндорфина в подгруппах детей с тяжелой степенью 0,35 (0,15; 0,49) нг/мл, ГА 0,34 (0,12; 0,47) нг/мл и УО 0,3 (0,1; 0,46) нг/мл были достоверно выше ($p < 0,001$) в сравнении с КГ и с подгруппами со средней степенью тяжести 0,17 (0,05; 0,65) нг/мл, без ГА 0,15 (0,05; 0,2) нг/мл и СИ 0,23 (0,06; 0,4) нг/мл, а значения β -эндорфина в подгруппах средней степени тяжести, без ГА и невыраженными 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 ($F_{1/1 \text{ df}} = 0,0376$, $p = 0,8463$). Полученные данные повышения уровня β -эндорфина у детей с аутизмом, преимущественно с тяжелой степенью клинической симптоматики может свидетельствовать о напряженно функционирующих адаптационных механизмах, способствуя не только развитию симптомов заболевания, но и поддержанию данной симптоматики на протяжении жизни, изменяя стресс-реакции нервной системы и ослабляя контролирующую функцию β -эндорфина над другими нейротрансмиттерами.

Уровень окситоцина был достоверно снижен во всех группах детей с РАС ($p < 0,01$), однако, в подгруппах детей со средней степенью тяжести 2,75 (2,05; 3,26) нг/мл, без ГА 2,48 (1,76; 3,12) нг/мл и СИ 2,59 (1,96; 3,15) нг/мл его значения имели меньшие различия ($p < 0,05$) в сравнении со здоровыми детьми КГ 3,24 (2,36; 4,03) нг/мл. Показатели в подгруппах детей с наличием 1,71 (1,12; 2,27) нг/мл либо отсутствием аномалий развития головного мозга 2,17 (1,39; 2,75) нг/мл были достоверно ниже ($p < 0,001$) в сравнении с КГ. Показатель уровня окситоцина имел достоверно ($p < 0,001$) более низкие значения и при выраженных клинических симптомах во всех сферах шкалы CARS, что свидетельствовало об ослаблении синтеза или наличия дисфункции окситоцина в нейронах паравентрикулярных и супраоптических ядрах гипоталамуса, продуцирующих данный пептидный гормон практически независимо от степени тяжести заболевания, но оказывало влияние на стремление детей к изоляции, нарушению социального поведения, уменьшению взаимоотношения с окружающими людьми.

Снижение процессов пролиферации, дифференцировки нейронов у детей с РАС подтверждали изменения в содержании ростовых факторов NGF и BDNF. Уровень NGF был достоверно снижен во всех группах у всех детей с РАС в сравнении со здоровыми детьми ($p < 0,001$). Дети с тяжелой степенью заболевания 11,49 (7,5; 14,6) нг/мл, группах ГА 13,78 (8,4; 17,5) нг/мл, СИ 11,81 (7,5; 15,4) нг/мл, ПРГМ+ 13,53 (7,65; 17,5) нг/мл имели значения NGF достоверно ниже не только в сравнении с КГ 28,5 (19,6; 33,4) нг/мл, ($p < 0,001$), 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. Снижение уровня NGF у всех детей с РАС, под влиянием которого происходит увеличение анаболической активности в нейронах, продукция структурных белков и нейротрансмиттеров, могло способствовать существенному снижению нейропластичности и нейропротекции центральной нервной системы детей с РАС и значительно усугублять симптомы аутизма.

Уровень нейротрофина BDNF имел существенные отличия по группам. Так, его значения у детей со средней степенью тяжести 720,76 (612,87; 648,77) пг/мл, без ГА 691,88 (549,5; 836,9) пг/мл, СИ 691,51 (548,76; 845,33) пг/мл достоверно не отличались от здоровых детей, а при тяжелой степени заболевания 511,17 (402,5; 575,04) пг/мл, ГА 564,63 (430,56; 634,87) пг/мл и УО 526,38 (401,73; 594,43) пг/мл были достоверно ниже ($p < 0,001$) в сравнении с КГ 745,66 (638,22; 943,51) пг/мл. 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. Отсутствие изменений уровня BDNF у детей с умеренными симптомами заболевания является позитивным прогностическим критерием, свидетельствующим об адекватной компенсации нарушенных функций, с возможной постепенной инклюзии в общество, социализации детей.

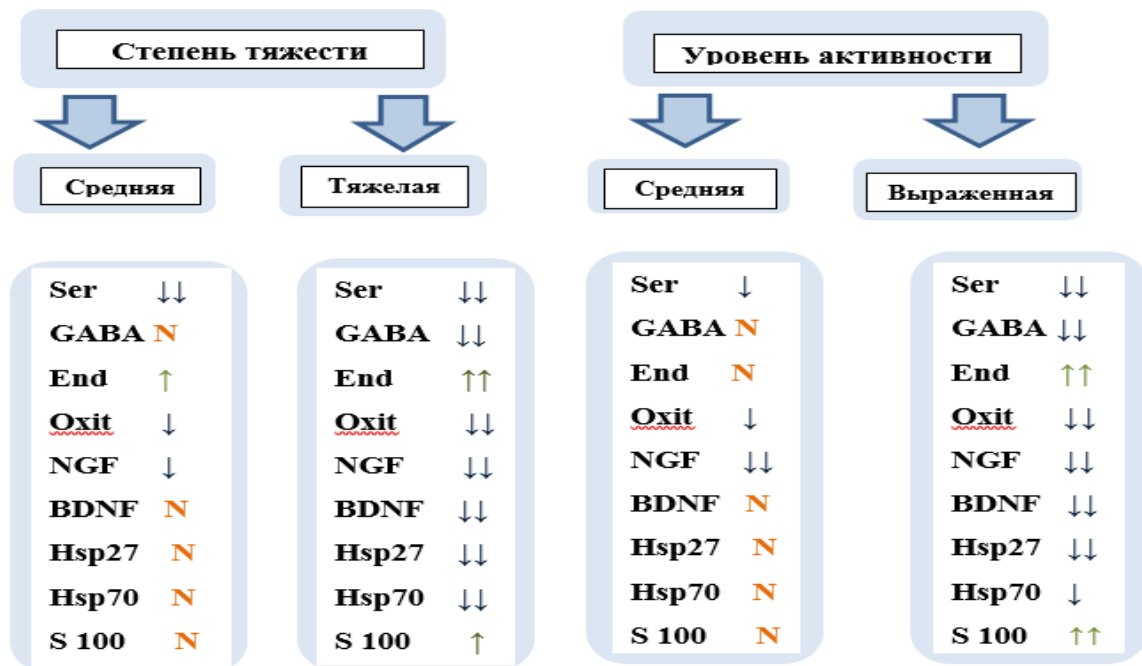
Определение у детей с РАС уровня шаперонов, которые оказывают выраженный энерготропный эффект, напрямую связано с антиоксидантными функциями нервной системы, снижающими процессы окислительной деструкции белков в условиях гипоксии. Выявленные изменения Hsp27 и Hsp70 были однонаправленными, и их уровень у детей со средней степенью тяжести (2,48 (2,06; 2,86) пг/мл и 4,53 (3,75; 5,37) пг/мл, соответственно), без ГА (2,29 (1,77; 2,85) пг/мл, 4,01 (2,77; 5,27) пг/мл, соответственно), СИ (2,31 (1,86; 2,85) пг/мл, 4,26 (3,26; 5,34) пг/мл, соответственно) и в подгруппах с невыраженной клинической симптоматикой в сферах шкалы CARS достоверно не отличались от здоровых детей (2,3 (1,55; 2,75) пг/мл, 4,22 (3,34; 5,15) пг/мл, соответственно), а с тяжелой степенью (1,4 (1,06; 1,64) пг/мл, 2,67 (2,05; 3,05) пг/мл, соответственно), с ГА (1,68 (1,15; 2,15) пг/мл, 3,29 (2,18; 4,32) пг/мл, соответственно), УО (1,49 (1,07; 1,76) пг/мл, 2,8 (2,05; 3,13) пг/мл, соответственно) и выраженной клиникой были достоверно ниже ($p < 0,001$) в сравнении с КГ.

В подгруппах с наличием (1,67 (1,09; 2,37) пг/мл, 3,27 (2,16; 4,37) пг/мл, соответственно) или отсутствием аномалий развития головного мозга (2,0 (1,35; 2,74) пг/мл, 3,66 (2,54; 4,83) пг/мл, соответственно) уровень Hsp27 и Hsp70 были достоверно снижены ($p < 0,05$) в сравнении со здоровыми сверстниками. Низкие значения шаперонов у детей с аутизмом при тяжелой степени заболевания и выраженных клинических проявлениях могут снижать их антиапоптотическую функцию, защиту клеток от стресса, ослаблять работу компенсаторных шунтов продукции энергии.

У 52 (20%) детей исследуемой группы по данным МРТ отмечались аномалии развития головного мозга, нами проведено определение уровня одного из основных маркеров гипоксически-ишемического поражения головного мозга – белка

астороцитарной глии S100B. Содержание протеина S100B было зависимо от выраженности клинической симптоматики, имея достоверно ($p < 0,001$) повышенные значения в группах детей с тяжелой степенью 269,29 (209,13; 338,15) пг/мл, в группах ГА 246,19 (187,45; 301,24) пг/мл, УО 261,0 (206,05; 355,61) пг/мл, ПРГМ+ 360,65 (355,19; 387,65) пг/мл и более выраженной симптоматики во всех сферах шкалы CARS в сравнении со здоровыми детьми 190,84 (167,04; 229,44) пг/мл, а показатели у детей со средней степенью тяжести 178,14 (115,77; 206,56) пг/мл, без ГА 192,41 (117,61; 213,72) пг/мл, СИ 193,17 (121,63; 225,84) пг/мл, ПРГМ- 189,59 (128,36; 225,3) пг/мл и умеренно выраженными симптомами заболевания достоверно не отличались от показателей здоровых детей.

Схема выявленных отклонений биохимических значений у детей с РАС от показателей детей КГ, учитывая тяжесть заболевания, уровень активности, сохранность интеллекта, наличия пороков развития головного мозга представлена на рисунке 1 и рисунке 2.

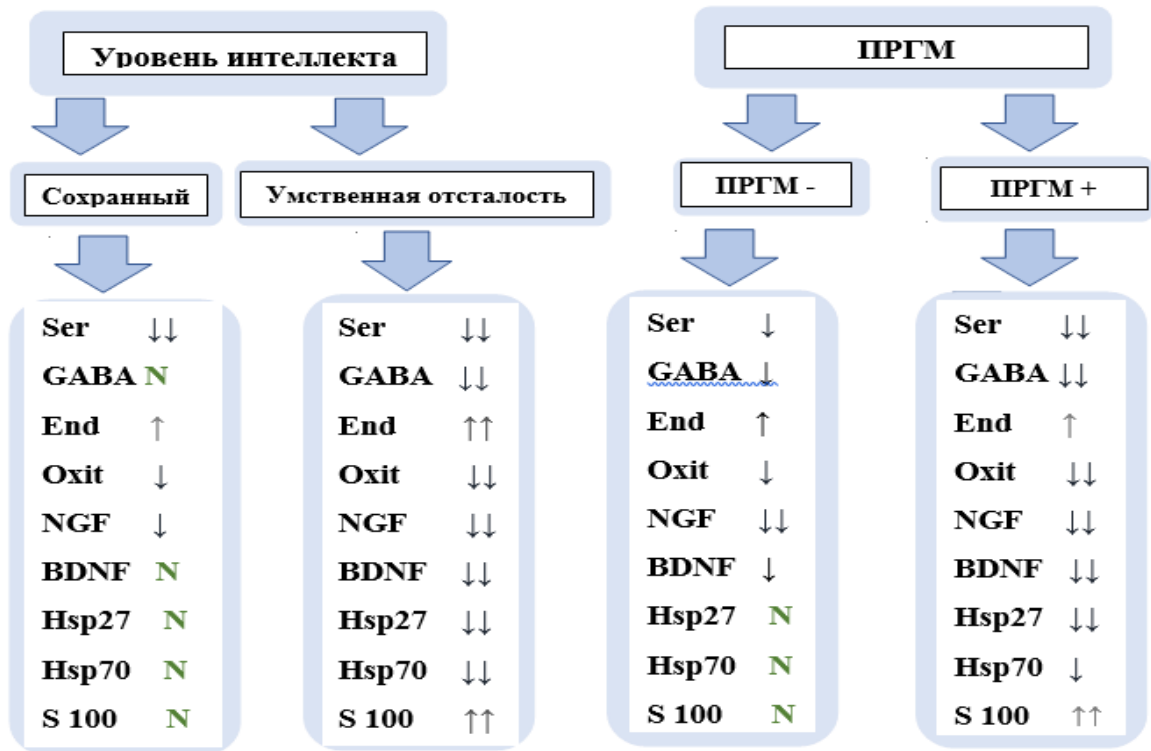


Примечание: ↓↓ - показатели значительно снижены в сравнении с КГ; ↓ - показатели незначительно снижены в сравнении с КГ; N - показатели в пределах возрастной нормы; ↑ - показатели незначительно повышены в сравнении с КГ; ↑↑ - показатели значительно повышены в сравнении с КГ.

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 1 – Схематическое изображение биохимических показателей у детей с РАС в зависимости от степени тяжести и уровня гиперактивности

Проведенный корреляционный анализ позволил установить, что ГАБА, 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 влиянии на патогенез заболевания, в то время, как белок S100B и β -эндорфин оказывали более симптоматическое воздействие на патогенетические механизмы развития и течения аутизма при определенных условиях.



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

Рисунок 2 – Схематическое изображение биохимических показателей у детей с РАС в зависимости от уровня интеллекта и наличия либо отсутствия пороков развития головного мозга по данным МРТ

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 GABA 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 его влияния 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.

Наличие достоверных ($p < 0,05$) средних прямых связей окситоцина с нейротрофинами NGF и BDNF, шаперонами Hsp27 и Hsp70 ($r = 0,62$, $r = 0,68$, $r = 0,62$ и $r = 0,61$, соответственно), указывали 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 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 взаимодополнять 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 ($p < 0,05$) связь ростового фактора NGF с BDNF ($r = 0,68$) указывала на интегрирующую роль нейротрофинов, их совместное нейропротективное действие, способность ослаблять и компенсировать основные десинхронизирующие процессы в нервной системе. 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.

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.

Таким образом, анализ полученных данных демонстрировал 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. 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 о включении данных нейротрансмиттеров, нейротрофинов, шаперонов в течение заболевания при развитии тяжелых форм заболевания у детей с РАС.

Выявленные особенности клинического, нейробиохимического и функционального статуса пациентов с РАС диктуют необходимость обоснования дифференцированных подходов к СКЛ, учитывая данные клинико-лабораторных исследований. Поэтому следующим этапом работы явилось изучение влияния комплексов СКЛ с применением бальнеотерапии, гидрокинезотерапии, ипотерапии на клинико-лабораторные показатели детей с РАС. Осложнений, побочных действий, патологических реакций в процессе лечения не отмечалось. После СКЛ общесоматические жалобы отсутствовали вне зависимости от примененного комплекса.

После проведенного базисного комплекса СКЛ в большинстве сфер по шале CARS положительная динамика отмечалась у детей с тяжелой степенью заболевания, в то время, как 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. Достоверная положительная динамика уровня окситоцина у детей со средней степенью тяжести ($p = 0,0001$), без ГА ($p = 0,0033$), СИ ($p = 0,0001$) и с ПРГМ+ ($p = 0,0033$), нейротрофинов NGF и BDNF с тяжелой формой заболевания ($p = 0,007$, $p = 0,0026$, соответственно), без ГА ($p =$

0,012, $p = 0,011$, соответственно), с УО ($p = 0,007$, $p = 0,008$, соответственно), ПРГМ+ ($p = 0,012$, $p = 0,011$, соответственно), а также, выраженная стимуляция синтеза шаперона Hsp27 во всех исследуемых группах явились маркерами клинических проявлений заболевания, оказывая нейротрофический, нейропротективный, стресс-лимитирующий эффекты.

Показатели β -эндорфина после лечения достоверно ($p < 0,001$) повысились, что необходимо учитывать, назначая комплекс базисного СКЛ у детей с РАС, имеющих гиперактивность и изначально повышенное его содержание в крови. Значения серотонина, ГАБА, шаперона Hsp70 и протеина S100B оставались без достоверно значимой динамики. 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 обратных 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.

Базисное СКЛ оказывало общеукрепляющее, стимулирующее, тонизирующее действия, что может быть использовано в санаторном лечении детей с РАС с умеренными клиническими симптомами, УО, без ГА, имеющих доминирующие симптомы в сферах взаимоотношения с окружающими, сенсорных и зрительных реакции по CARS, стремящихся к уединению и не имеющих выраженной гиперактивности.

Включение в базисный комплекс СКЛ курса йодобромных ванн позволило существенно позитивно изменить клинко-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, неконтролируемых эмоциональных и первазивных сенсорных реакций.

Максимальное воздействие данного комплекса отмечалось в достоверном снижении исходно повышенного уровня β -эндорфина почти во всех рассматриваемых группах ($p < 0,001$), демонстрируя седативное, релаксирующее воздействие, способствуя снижению стресс-реализующих и повышению стресс-лимитирующих реакций. Существенное дифференцированное влияние ЙВ 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 ГА, СИ и с ПРГМ+ ($p = 0,001$, $p = 0,0001$, $p = 0,0033$, соответственно).

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 практически во всех группах, указывая на выраженное нейропротективное и нейротрофическое действия ЙВ. Данный комплекс оказывал стимулирующее действие, достоверно повысив значения Hsp27 во всех рассматриваемых группах, способствуя нормализации стресс-лимитирующих, адаптационных реакций. Умеренную эффективность ЙВ

оказывали в отношении исходно повышенного уровня S100B ($p = 0,03$), улучшая функции гематоэнцефалического барьера, а также, повышению серотонина в ОГ, при средней и тяжелой степенях тяжести ($p = 0,001$), ГАВА при тяжелой степени ($p = 0,005$), Hsp70 в ОГ и при тяжелой степени тяжести ($p = 0,001$), тем самым, не уменьшая выраженные нейромодуляторные дисфункции.

Положительная динамика большинства клинико-лабораторных показателей после проведенного СКЛ с применением ЙВ 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 обратных 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, что снижало гиперреактивные реакции у детей с РАС и клинически проявлялось в сферах по шкале CARS взаимоотношений, владения телом, имитации, вербальной и невербальной коммуникациях.

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. 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 ($p = 0,005$), а исходно повышенные значения β -эндорфина достоверно снизились почти во всех рассматриваемых группах ($p < 0,05$), 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 ГА, СИ ($p = 0,001$, $p = 0,0001$, соответственно), с ПРГМ+ ($p = 0,0033$). Динамика ростовых факторов NGF и BDNF, а также, шаперона Hsp27 во II-Б группе имела однонаправленные изменения, увеличив показатели во всех исследуемых группах, тем самым оказывая нейротрофическое, нейропротективное, ноотропное действия.

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 ГА ($p = 0,03$), УО ($p = 0,037$), ПРГИ- ($p = 0,03$). После проведенного СКЛ с применением БВ 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

нейропротективных 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 ГАВА 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, ЙВ можно рекомендовать как седативный, транквилизирующий, выраженный успокаивающий и стресс-адаптационный метод, а БВ 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, NGF значимо не изменился, что указывает на его слабое воздействие в отношении нейромодуляторных дисфункций. Уровень нейротрофина BDNF достоверно увеличился в ОГ, при тяжелой степени тяжести ($p = 0,001$, $p = 0,002$, соответственно), в группах УО, ПРГМ- ($p = 0,001$), 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 ГА ($p = 0,031$, $p = 0,004$, соответственно). Уровень Hsp70 достоверно повысился только в группе детей с ПРГМ+ ($p = 0,048$), указывая на его роль в снижении эксайтотоксической нагрузки, повышении нейропротекции. Исходно повышенные показатели белка S100B достоверно снизились почти во всех группах ($p = 0,001$), а исключение составила группа детей с ПРГМ+. После проведенного СКЛ с применением ЛП 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 нормализуя функцию гематоэнцефалического барьера.

Таким образом, применение в СКЛ курса ЛП оказывало положительные сдвиги в снижении измененных двигательных реакций и повышении концентрации внимания за счет стимулирующего нейротрофического и стресс-лимитирующего действия лечебного плавания.

Включение в комплекс СКЛ курса ЛП с элементами погружений и занывирования оказывало максимально эффективное действие в отношении повышения концентрации внимания, понимания и запоминания инструкций, их

выполнения, что подтверждалось улучшением многих сферах шкалы CARS, в том числе сенсорных визуальных и слуховых реакций, снижало хаотичную двигательную активность и неадекватное использование объектов за счет достоверных изменений ($p < 0,001$), в сферах владения телом и уровня активности. Однако, данный комплекс не имел столь выраженного воздействия в симптомах привязанности, социализации, взаимоотношении с близкими и окружающими, а также вербальной коммуникации.

Применение ЛП с элементами погружений и заныривания 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 ГА ($p = 0,001$), с СИ и УО ($p = 0,043$, $p = 0,001$, соответственно), при ПРГМ+ и ПРГМ- ($p = 0,011$, $p = 0,003$, соответственно), уровень ГАВА достоверно увеличился в ОГ, при средней и тяжелой степени заболевания ($p = 0,0003$, $p = 0,005$, $p = 0,004$, соответственно), без Га и ГА ($p = 0,009$, $p = 0,004$, соответственно), СИ и УО ($p = 0,019$, $p = 0,008$, соответственно), ПРГМ- ($p = 0,001$). Значения исходно сниженных показателей окситоцина достоверно повысились в ОГ, при средней и тяжелой степенях тяжести ($p = 0,001$, $p = 0,002$, $p = 0,012$, соответственно), без ГА и ГА ($p = 0,034$, $p = 0,001$, соответственно), СИ и УО ($p = 0,001$, $p = 0,048$, соответственно), ПРГМ- ($p = 0,001$). Исходно повышенные значения β -эндорфина достоверно снизился в ОГ, при тяжелой степени тяжести, ГА ($p = 0,004$, $p = 0,007$, $p = 0,002$, соответственно), СИ и УО ($p = 0,005$, $p = 0,031$, соответственно), ПРГМ+ и ПРГМ- ($p = 0,024$, $p = 0,017$, соответственно).

Полученные данные указывают на выраженное воздействие метода в исследуемой группе на стимуляцию синтеза нейротрансмиттеров, что значительно сказывалось на устранении имеющейся дисфункции нейромодуляторов и нейромедиаторов. 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 устранение дисбаланса 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 меж модуляторных взаимодействий, способствуя ноотропной, нейропротективной и стресс-регулирующей активности. Повышение положительных средних корреляционных связей между нейротрофином NGF и нейромедиатором ГАВА 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.

Так, курс с ЛП с элементами погружений и заныривания выраженно влиял на нейромодуляторную и нейромедиаторную активность, оказывая нейропротективное,

антиапоптотическое, стресс-лимитирующее, ноотропное действия. Применение курса иппотерапии в комплексе СКЛ оказывало выраженный клинический эффект в достоверном ($p = 0,001$) улучшении в сферах по шкале CARS 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 Га и ГА ($p = 0,001$), СИ и УО ($p = 0,001$, $p = 0,012$, соответственно), ПРГМ- ($p = 0,001$), а уровень ГАВА достоверно увеличился только в группе УО ($p=0,036$), указывая на возможность применения ИТ 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, фобий, нервозности.

Выраженное стимулирующее действие ИТ на синтез окситоцина подтверждалось достоверным увеличением его уровня в ОГ, при средней и тяжелой степенях тяжести ($p = 0,001$), без ГА и ГА ($p = 0,001$, $p = 0,021$, соответственно), СИ и УО ($p = 0,001$), ПРГМ+ и ПРГМ- ($p = 0,037$, $p = 0,001$, соответственно), что отражалось в улучшении общения детей с близкими и окружающими, повышении контактности детей, они стали больше использовать прямое зрение, взгляд «глаза в глаза».

Исходно повышенные значения β -эндорфина имели тенденцию к повышению почти во всех группах, демонстрируя умеренное стимулирующее, тонизирующее действия данного метода на организм детей с РАС. Показатели ростовых факторов в IV группе имели однонаправленную и выраженную положительную динамику с достоверным повышением. уровня NGF и BDNF в ОГ ($p = 0,001$), при средней ($p = 0,001$, $p = 0,002$, соответственно) и тяжелой степени тяжести заболевания ($p = 0,001$), УО ($p = 0,001$), ПРГМ+ ($p = 0,001$, $p = 0,002$, соответственно) и ПРГИ- ($p = 0,001$), что демонстрировало выраженное нейропротективное действие ИТ.

Стимулирующий эффект данного комплекса в отношении нормализации стресс-лимитирующих, нейропротективных реакций подтверждался достоверным повышением уровня шаперона Hsp27 и Hsp70 во всех исследуемых группах. 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.

На основании полученных корреляционных связей нейробиохимических показателей и клинических проявлений заболевания можно разделить влияние исследованных комплексов лечения на три уровня: 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.

Уровни лечебного эффекта на биохимические показатели после проведенных комплексов лечения у детей с РАС представлены на рисунке 3.

	СКЛ (I гр)	ЙВ (II-A гр)	БВ (II-B гр)	ЛП (III-A гр)	ЛП с погружениями (III-B гр)	ИТ (IV гр)
серотонин	+	+	+	+	++	+++
GABA	+	+	+	+	+++	+
β-эндорфин	+++ (↑)	+++	+++	+	++	+(↑)
окситоцин	++	++	++	+	+++	+++
NGF	++	++	++	+	+++	+++
BDNF	++	+++	+++	++	+	+++
Hsp27	+++	+++	+++	++	+++	+++
Hsp70	+	+	+	+	+++	+++
S100B	+	++	++	+++	+++	+++

Примечание: +++ - сильный лечебный эффект; ++ - умеренный лечебный эффект; + - слабый лечебный эффект; ↑ - противоположное действие.

Рисунок 3 – Уровни выраженности лечебного эффекта на биохимические показатели после проведенных комплексов лечения у детей с расстройствами аутистического спектра.

На основе полученных данных можно установить влияние разных комплексов лечения на основные клинические группы, представленные на рисунке 4.

Так, комплексы СКЛ имели некоторые особенности по влиянию на нейротрансмиттерные, нейротрофические, нейропротективные, стресс-лимитирующие механизмы, что необходимо учитывать в дифференцированном подходе в выборе метода реабилитации.

группа	СКЛ (I гр)	ЙВ (II-A гр)	БВ (II-B гр)	ЛП (III-A гр)	ЛП с погружениями (III-B гр)	ИТ (IV гр)
ГА	+	+++	++	++	+++	++
УО	++	+	+++	++	+++	+++
ТС	++	++	++	++	+++	++

Примечание: +++ - сильный лечебный эффект; ++ - умеренный лечебный эффект; + - слабый лечебный эффект.

Рисунок 4 – Уровни лечебного эффекта на основные клинические группы детей с расстройствами аутистического спектра в зависимости от примененного лечебного комплекса

Для оценки стойкости полученных эффектов после проведенных комплексов СКЛ, нами проведено катамнестическое наблюдение 220 детей, включающее анализ эффективности различных методов лечения с учетом балльной оценки через 12 месяцев.

Несмотря на более достоверно выраженную динамику по общему клиническому эффекту у пациентов с РАС с применением базисного СКЛ, курса ЛП с занывиванием, ИТ 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 ЙВ, БВ и ЛП 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 ЛП с занывиванием и ИТ чаще, чем 1 раз в год, а курсы ЙВ и БВ достаточно назначать детям с РАС 1 раз в год.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты диссертационного исследования позволили выявить клинико-лабораторные особенности расстройств аутистического спектра, подтвержденные корреляционными связями, и разработать применение дифференцированных комплексов в санаторно-курортного лечения с использованием курсов бальнеотерапии, гидрокинезотерапии и анималотерапии на основе изучения клинических и нейробиохимических показателей, что дало возможность сформулировать следующие выводы и рекомендации:

Выводы

1. Установлены клинико-лабораторные особенности расстройств аутистического спектра при средней степени тяжести от 30-37 баллов по шкале CARS, невыраженных симптомах гиперактивности и сохранном интеллекте – значимое снижение уровня серотонина ($p < 0,001$), окситоцина ($p < 0,05$) и нейротрофина NGF ($p < 0,001$) при нормальных значениях нейротрансмиттеров β -эндорфина и GABA, 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: достоверно низкий ($p < 0,001$) уровень нейротрансмиттеров серотонина, окситоцина, GABA, 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, которые поддерживают клинические проявления симптомов тревожности и агрессии, нарушения коммуникации, склонности к аффективным реакциям, снижению когнитивных функций.

3. Выявлены высоко значимые ($p < 0,01$) прямые средние корреляционные взаимосвязи между GABA, окситоцином, факторами роста NGF и BDNF, шаперонами Hsp27 и Hsp70 и серотонина с Hsp27 и Hsp70, указывающих на ведущее их значение в механизме заболевания, в то время, как β -эндорфин и белок S100B оказывали большее влияние при формировании более тяжелых проявлений симптомов аутистических расстройств 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 заболевания, выраженной гиперактивности, умственной отсталости; умеренном повышении серотонина ($p < 0,05$), демонстрируя усиление стресс-лимитирующих, нейротрофических функций, а стимуляция исходно повышенного уровня β -эндорфина ($p < 0,05$) указывала на возможность усиления стресс-реакций.

5. Применение бальнеотерапии - 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, способствуя усилению нейротрофического, нейропротективного, стресс-лимитирующего, ноотропного действий и обеспечивая клинические изменения по шкале CARS в сферах адаптации и зрительного контроля, сенсорных реакций и коммуникации.

6. Включение в комплекс санаторно-курортного лечения курсов гидрокинезотерапии имело разной степени воздействие на биохимические показатели с максимальной эффективностью лечебного плавания с элементами занывивания на достоверное повышение уровней окситоцина, GABA, нейротрофина 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, 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 опосредуя улучшение целенаправленных видов движения и внимания.

7. Применение в комплексе санаторно-курортного лечения курса иппотерапии оказывало на большинство биохимических показателей максимальное положительное воздействие достоверно увеличив ($p < 0,001$) уровень серотонина, окситоцина, нейротрофинов NGF и BDNF, шаперонов Hsp27 и Hsp70 и снижая белок S100B и мало влияя на уровень GABA, демонстрируя 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 у детей с выраженной гиперактивностью курсов йодобромных ванн и ЛП с элементами погружений и занывивания, 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 занывиванием и иппотерапии, а умеренное – базисного санаторно-курортного лечения и лечебного плавания, при тяжелой степени заболевания максимально эффективно было применение ЛП с элементами погружений и занывивания, 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 занывивания, динамика изменений показателя GABA и шаперонов отмечена при включении лечебного плавания и занывивания, 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 занывивания 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, ЛП с элементами погружений и занывивания, 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 уже через 3 месяца после проведенного курса.

11. Оценка клинических и 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 - ЛП с элементами погружений и занывивания и умеренное адаптационное, общеукрепляющее, нейропротективное, антиапоптотическое – лечебного плавания; выраженное нейротрофическое, нейромодуляторное, нейропротективное, общеукрепляющее, ноотропное – иппотерапии.

Рекомендации

1. Показаниями для направления детей на санаторно-курортное лечение 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 степени 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 и эпилептиформные изменения на электроэнцефалографии, наличие у ребенка выраженной агрессии или аутоагрессии, умственной отсталости тяжелой и глубокой степени.

3. На данном этапе лечения у пациентов с расстройствами аутистического спектра рекомендуется провести следующие обследования: сбор анамнеза, клиническое, психологическое тестирование (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, ГАБА, 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, уровень 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 имеющими 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 клинических 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 реабилитации 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 на фоне базисного санаторного лечения:

- 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) программа реабилитации включает базисный комплекс санаторно-курортного лечения (описан выше) 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).

8. Направлять детей с расстройствами аутистического спектра в детские санатории возможно в любой сезон года, а для поддержания достигнутых эффектов, дальнейшего улучшения состояния пациентов, минимизации патологических симптомов и расширения 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

Перспективным является исследование и разработка алгоритма оценки состояния пациента и эффективности реабилитации детей с расстройствами аутистического спектра на основе Международной классификации функционирования, нарушений жизнедеятельности и здоровья для создания интегрированного, непрерывного, мультидисциплинарного подхода ведения пациентов с данной патологией.

Нуждаются в продолжении исследования, касающиеся патогенетических механизмов заболевания, в том числе с учетом изменения работы циркадных ритмов, влияние различных физических факторов на их динамику, 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 реабилитационном процессе детей с расстройствами аутистического спектра является оценка качества жизни пациентов, перспектива их социализации, инклюзивного образования, овладения профессиональными навыками.

Разработка реабилитационных программ для детей с расстройствами аутистического спектра, начиная с поликлинического звена, центров по месту жительства пациентов, санаториев и специализированных реабилитационно-восстановительных центров позволит значительно повысить эффективность лечения и коррекции нежелательных симптомов у данной категории пациентов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Оценка нейропротективных свойств серотонинергетической модулирующей системы мозга у детей с расстройствами аутистического спектра / Л.А. Цукурова, С.В. Власенко, А.В. Нувולי // Таврический журнал психиатрии. - 2016. – Т. 20, № 4 (77). - С. 30-37.
2. Цукурова, Л.А. Психологические особенности личности родителей, воспитывающих детей с аутизмом: Материалы III конгресса неврологов Урала / Л.А. Цукурова, С.В. Власенко. - 1-3 декабря. – Екатеринбург, 2016. – С.175.
3. Цукурова, Л.А. Качество жизни родителей, воспитывающих детей с аутизмом // Сборник материалов научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы физиотерапии, курортологии и медицинской реабилитации». - 6-7 октября. - Ялта, 2016. – С. 62
4. Цукурова, Л.А. Биохимические предпосылки десинхроноза у детей с расстройствами аутистического спектра / Л.А. Цукурова, А.В. Нувולי // Таврический журнал психиатрии- 2017. - Т. 21, № 3 (80). - С. 5-8.
5. Цукурова, Л.А. Динамика показателей ГАМК у детей с расстройствами аутистического спектра в процессе ад аптивного фридайвинга // Сборник материалов научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в медицинском образовании и лечебно-реабилитационной практике». - 22-23 ноября. - Санкт-Петербург, 2017. – С. 90-91.
6. Цукурова, Л.А. Роль шаперонов в реализации энерготропного механизма нейропротективного действия мозга у детей с расстройствами аутистического спектра // Таврический журнал психиатрии. - 2017. - Т. 21, № 2 (79). - С. 24-29.
7. Оценка родительско-детских отношений детей с аутизмом и ДЦП, прибывших на санаторно-курортный этап реабилитации: Материалы Ежегодных научных чтений врачей Евпаторийского курорта «Acta Evpatorica». - 16 марта, г. Евпатория / Л.А. Цукурова, Т.Ф. Голубова, С.В. Власенко // Вестник физиотерапии и курортологии. 2017. – Т. 23, № 1. - С. 79-80.
8. Особенности нейрофизиологического статуса у детей с органическим поражением центральной нервной системы в системе комплексного ортопедо-хирургического и санаторно-курортного лечения в условиях специализированного санатория / Л.А. Цукурова, Т.Ф. Голубова, Ю.Н. Пономаренко, А.В. Хашук [и др.] // Курортная медицина. - 2017. - № 3. - С. 137-143.
9. Оценка состояния опиоидной системы у детей с аутизмом и динамика ее показателей в процессе дельфинотерапии / Л.А. Цукурова, А.В. Нувולי, С.В. Власенко, Т.Ф. Голубова // Вестник физиотерапии и курортологии. - 2017. – Т. 23, № 4. – С.83-87.
10. Цукурова, Л.А. Качество жизни родителей, воспитывающих детей с аутизмом / Л.А. Цукурова, С.В. Власенко // Сборник материалов I национального конгресса с международным участием «Реабилитация – XXI век: традиции и инновации». - 14-16 сентября. - Санкт-Петербург, 2017 г. – С. 388.
11. Особенности программной коррекции нейрофизиологического статуса у детей с органическим поражением центральной нервной системы в системе

комплексного ортопедо-хирургического лечения в условиях евпаторийского военного детского клинического санатория РФ / Л.А. Цукурова, Т.Ф. Голубова, Ю.Н. Пономаренко, А.В. Хащук [и др.] // Сборник материалов VII междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей». - 30-31 октября. – Москва, 2017. – С. 70-71.

12. Нейропротективные свойства анималотерапии как эффект влияния на серотонинергитическую модулирующую систему мозга у детей с расстройствами аутистического спектра / Л.А. Цукурова, А.В. Нуволи, С.В. Власенко, В.И. Лысенко // Журнал Детская и подростковая реабилитация. - 2017. - № 4(32). - С. 43-50.

13. Опыт применения препарата Целлекс в комплексной санаторно – курортной реабилитации детей с расстройствами аутистического спектра / Л. А. Цукурова, Т. Ф. Голубова, С.В. Власенко, Н. В. Ларина [и др.] // Нервные болезни. – 2017. - № 4. - С. 24-30

14. Влияние разных видов аквареабилитации на нейромедиаторную активность у детей с аутизмом / Л.А. Цукурова, Е.В. Страшко, С.В. Власенко, А.В. Нуволи [и др.] // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы физиотерапии, курортологии и медицинской реабилитации». - 2-3 октября, г. Ялта // Вестник физиотерапии и курортологии. - 2017. - № 4(26) – С.181.

15. Динамика показателей опиоидной системы у детей с аутизмом в процессе дельфинотерапии / Л.А. Цукурова, А.В. Нуволи, С.В. Власенко, В.И. Лысенко // Сборник материалов VII междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей». - 30-31 октября. – Москва, 2017. – С.139-141.

16. Влияние разных видов аквареабилитации на нейромедиаторную активность у детей с аутизмом / Л.А. Цукурова, Т.Ф. Голубова, С.В. Власенко // Вестник восстановительной медицины. - 2018. - № 3(85) – С.28-33.

17. Цукурова, Л.А. Нейропротективный подход к оптимизации лечебно – коррекционных мероприятий у детей с расстройствами аутистического спектра // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2018. – Т. 118, № 5-2. - С.51-56.

18. Влияние иппотерапии на динамику периферических стресс-лимитирующих факторов (белков теплового шока) у детей с расстройствами аутистического спектра / Л.А. Цукурова, Т.Ф. Голубова, С.В. Власенко, А.В. Нуволи // Сборник материалов I-го Национального междисциплинарного Конгресса с международным участием «Физическая и реабилитационная медицина в педиатрии: традиции и инновации». - 6-7 апреля. – Москва, 2018. - С. 17-18.

19. Цукурова, Л.А. Оценка нейротрансмиттерного механизма циркадианного ритма у детей с аутизмом / Л.А. Цукурова, А.В. Нуволи // Материалы IV Российской научно-практической конференции с международным участием «Клиническая сомнология». -

16-17 февраля. - Москва, 2018. – С. 60-61.

20. Цукурова, Л.А. Применение иппотерапии на санаторно-курортном этапе реабилитации детей с расстройствами аутистического спектра / Л.А. Цукурова, Т.Ф.

Голубова, С.В. Власенко // Вестник физиотерапии и курортологии. - 2018. – Т.24, № 3. – С. 86-89.

21. Влияние санаторно – курортного лечения и иппотерапии на динамику периферических стресс-лимитирующих факторов (белков теплового шока) у детей с расстройствами аутистического спектра / Л.А. Цукурова, Т.Ф. Голубова, С.В. Власенко // Курортная медицина. - 2018. - № 1. – С. 59-65.

22. Динамика показателей белков теплового шока в процессе иппотерапии у детей с расстройствами аутистического спектра: Материалы Ежегодных научных чтений врачей Евпаторийского курорта «Acta Evratorica» / Л.А. Цукурова, Т.Ф. Голубова, С.В. Власенко, А.В. Нуволи. - 15 марта, г. Евпатория // Вестник физиотерапии и курортологии». – 2018. – Т. 24, № 1. – С.108-109.

23. Нейропротективное действие дельфинотерапии как эффект влияния на серотонинергическую модулирующую систему мозга у детей с аутизмом / Л.А. Цукурова, Н.В. Базилевская, А.В. Нуволи, В.И. Лысенко // Медицинский алфавит. Неврология и психиатрия. 2018. - № 1 (338). – Приложение № 1. - С.75-76.

24. Влияние адаптивного фридайвинга на динамику ГАМК у детей с РАС / Л.А. Цукурова, С.В. Власенко, А.В. Нуволи, В.И. Лысенко // Материалы VIII междисциплинарного научно-практического конгресса с международным участием «ДЦП и другие нарушения движения у детей». - 1-2 ноября. - Москва, 2018. - С.122.

25. Программная коррекция нейрофизиологического статуса в системе комплексного ортопедо - хирургического лечения в санатории детей с органическим поражением центральной нервной / Л.А. Цукурова, Ю.Н. Пономаренко, А.В. Хащук, Э.А. Османов [и др.] // Военно – медицинский журнал. – 2018. – Т. 339, № 5. – С. 36-41.

26. Цукурова, Л.А. Влияние разных видов аквареабилитации на динамику показателей ГАМК у детей с расстройством аутистического спектра / Л.А. Цукурова, С.В. Власенко, Т.Ф. Голубова // Сборник статей II Международной научной конференции «Инновационные технологии реабилитации: наука и практика. - 18-19 апреля. - Санкт-Петербург, 2019. - С. 168-173.

27. Белок S100B в крови детей с расстройствами аутистического спектра / Т.Ф. Голубова, Л.А. Цукурова, Л.Л. Корсунская, Р.Р. Осипян [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. – Т. 119, № 12. - С. 76 – 83.

28. Цукурова, Л.А. Влияние адаптивного фридайвинга на динамику ГАМК у детей с РАС / Л.А. Цукурова, С.В. Власенко, Т.Ф. Голубова // Вестник физиотерапии и курортологии. 2019. – Т. 25, № 4. - С. 107-111.

29. Влияние лечебного плавания и адаптивного фридайвинга на нейромедиаторную активность у детей с расстройствами аутистического спектра / Л.А. Цукурова, А.В. Нуволи, И.В. Масберг, С.В. Власенко [и др.] // Физическая и реабилитационная медицина. - 2019. – Т 1, № 4. – С. 40-48.

30. Влияние иппотерапии на динамику периферических стресс-лимитирующих факторов (белков теплового шока) у детей с расстройствами аутистического спектра / Л.А. Цукурова, Т.Ф. Голубова, С.В. Власенко // Вестник физиотерапии и курортологии. - 2019. - Т 25, № 1. – С. 109.

31. Влияние бишофитовых ванн на показатели белка S100B в плазме крови у детей с расстройствами аутистического спектра / Т.Ф. Голубова, Л.А. Цукурова,

А.В. Нувולי, С.В. Власенко [и др.] // Вестник восстановительной терапии. -2020. - № 4 (98). – С. 48-54.

32. Влияние бальнеотерапии на динамику маркера церебральной ишемии белка S 100 у детей с расстройствами аутистического спектра / Л.А. Цукурова, Т.Ф. Голубова, А.В. Нувולי, С.В. Власенко // Вестник физиотерапии и курортологии. - 2020. – Т. 26, № 14. - С.116.

33. Методические рекомендации: Санаторно-курортное лечение детей с расстройствами аутистического спектра: методические рекомендации / Т.Ф. Голубова, А.В. Нувולי, С.В. Власенко, Л.А. Цукурова. – Евпатория, 2021. - 72 с.

34. Патент № 2783698 Российская Федерация, МПК 51 G01N 33/53 (2006.01). Способ прогнозирования тяжести течения расстройств аутистического спектра у детей: № 2022101284: заяв. 20.01.2022: опубл. 16.11.2022, бюл. № 32 / Т.Ф. Голубова, Л.А. Цукурова, А.В.Нувולי, С.В. Власенко. - 2 с.

35. Патент № 2788892 Российская Федерация, МПК (51), А61Н 1/00 (2006.01), А61Н33/00(2006.01), А61М21/00 (2006.01). Способ реабилитации детей с расстройством аутистического спектра: № 2022111487: заявл.27.04.2022: опубл. 25.01.2023 Бюл. № 3 / Т.Ф. Голубова, Л.А. Цукурова, А.В.Нувולי, С.В. Власенко. – 2 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- БАГМ – биоэлектрическая активность головного мозга
- БВ – бишофитовые ванны
- Без ГА - группа детей с расстройствами аутистического спектра с невыраженной гиперактивностью
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- 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 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 + – наличие пороков развития головного мозга
- ПРГМ- - отсутствие пороков развития головного мозга
- РАС – расстройство аутистического спектра
- СИ – сохранный интеллект
- СКЛ – санаторно-курортное лечение
- УО – умственная отсталость
- ТС - тяжелая степень тяжести
- ЭКО - экстракорпоральное оплодотворение
- ЭЭГ – электроэнцефалография
- ЭА – эпилептиформная активность
- APA - 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