

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

---

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**САЛИХОВА САОДАТХОН МУХАМАДХАНОВНА**

**ДАУН СИНДРОМЛИ БОЛАЛАРНИНГ КЛИНИК-НЕВРОЛОГИК,  
НЕЙРОФИЗИОЛОГИК ВА ЦИТОГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.13 – Неврология**

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

**ТОШКЕНТ – 2021**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

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

**Салихова Саодатхон Мухамадхановна**

Даун синдромли болаларнинг клиник-неврологик, нейрофизиологик ва  
цитогенетик хусусиятлари ..... 3

**Салихова Саодатхон Мухамадхановна**

Клинико-неврологические, нейрофизиологические и цитогенетические  
особенности детей с синдромом Дауна ..... 19

**Salikhova Saodatkhon Mukhamadkhanovna**

Clinical, neurological, neurophysiological and cytogenetic features of  
children with Down syndrome ..... 35

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works ..... 39

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

---

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**САЛИХОВА САОДАТХОН МУХАМАДХАНОВНА**

**ДАУН СИНДРОМЛИ БОЛАЛАРНИНГ КЛИНИК-НЕВРОЛОГИК,  
НЕЙРОФИЗИОЛОГИК ВА ЦИТОГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.13 – Неврология**

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

**ТОШКЕНТ – 2021**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.2.PhD/Tib1336 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида ([www.tipme.uz](http://www.tipme.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида ([www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Маджидова Якутхон Набиевна,**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Рахимбаева Гулнора Саттаровна,**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Джурабекова Азиза Тахировна,**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Бухоро давлат тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ кuni соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100007, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Паркент кўчаси, 51-уй. Тел./Факс: (+998) 71-268-17-44; e-mail: [info@timpe.uz](mailto:info@timpe.uz)).

Диссертация билан Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_\_ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100007, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Паркент кўчаси, 51-уй. Тел./Факс: (+998) 71-268-17-44.

Диссертация автореферати 2021 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ кuni тарқатилди.

(2021 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Х.А.Акилов,**  
илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси,  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

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

**Б.Г.Гафуров,**  
илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш  
кошидаги Илмий семинар раиси,  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

## **КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Дунёда Даун синдромли болаларнинг туғилиши бутун жамият учун тиббий, ижтимоий, иқтисодий ва психологик муаммо сифатида катта аҳамият касб этмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «...Даун синдромининг учраш частотаси тахминан 700–800 нафар янги туғилган чакалоқлардан 1 нафарини ташкил қилади ва бу кўрсаткич турли мамлакатларда, иқлим зоналарида ва ижтимоий қатламларда бир хил. Боланинг Даун синдроми билан туғилишининг асосий омили онанинг ёши ҳисобланади...»<sup>1</sup>. Даун синдромли болалар доимий равишда реабилитация чораларига, тиббий, ижтимоий, психологик ҳамда таълимий ёрдамга муҳтож бўлиб, уларнинг клиник-неврологик, инструментал ва цитогенетик хусусиятларини ташхислаш орқали самарали даволаш тартибини такомиллаштириш муҳим муаммолардан бири ҳисобланади.

Жаҳонда Даун синдромли болаларда неврологик ўзгаришларни эрта ташхислаш ва коррекция қилиш бўйича тадбирларнинг самарадорлигини оширишга йўналтирилган кенг қамровли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада, Даун синдромли болаларда турли оғирлик даражасидаги ақлий заифлик, когнитив ўзгаришларни баҳолаш; вегетатив бузилишлар, хатти-ҳаракат, нутқ, кўриш, эшитиш муаммоларини эрта аниқлаш; даво мезонларини оптималлаштириш; ижтимоий мослашуви ва ҳаёт сифатини яхшилаш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Даун синдромли болаларда клиник, неврологик, нейрофизиологик ва цитогенетик хусусиятларни аниқлаш, улардаги функционал ўзгаришларни эрта реабилитация қилиш ва даволашнинг самарали усуллари ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

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

---

<sup>1</sup> World Health Organization. Down syndrome, 2018. <https://www.healthline.com/health/down-syndrome/down-syndrome-facts#Demographics>

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

хусусиятларини қўллаш, оптимал даволаш тактикасини танлаш орқали ирсий касалликларни камайтириш самарадорлигини амалга ошириш долзарб илмий йўналишлардан бири бўлиб ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сонли «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сонли «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2019 йил 7 сентябрдаги ПҚ-4440-сонли «Кам учрайдиган (орфан) ва бошқа ирсий генетик касалликларга чалинган болаларга тиббий-ижтимоий ёрдамни янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида» ва 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ-4513-сонли «Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кўламини янада кенгайтириш тўғрисида», 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сонли «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳукукий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Даун синдроми энг кенг тарқалган хромосома касалликларидан биридир (Encyclopedia Britannica, 2021). Ушбу синдром билан ўртача умр кўриш давомийлиги сўнгги йилларда (1983 йилда 25 ёшни, 2020 йилда 60 ёшни ташкил этган) сезиларли даражада ошганлиги баҳоланган (Jason F. Woodward, Sophia Jan, et al., 2020). Даун синдроми болалар орасида ногиронликка олиб келадиган кенг тарқалган генетик аномалиялардан бири бўлиб, 35 ёшдан ошган аёллар ва ҳомиладор аёлларнинг дори-дармонларни шифокор назоратисиз қабул қилиши юқори хавф омилларидан бири эканлиги аниқланган. 20–30 ёшдаги аёллар орасида туғруқ сони кўп бўлганлиги сабабли, Даун синдромли болалар ушбу контингентдаги аёллардан кўп туғилади. Отанинг ёши, айниқса 42 ёшдан ошган бўлса, Даун синдромли болаларнинг туғилишига сабаб бўлиши исботланган (Dan L. Longo, et al., 2019). Даун синдромли болаларда енгил (IQ: 50–69) ёки ўрта (IQ: 35–50), баъзи ҳолларда оғир (IQ: 20–35) даражадаги аклий заифлик кузатилади. Когнитив ривожланиш ушбу синдромли болаларда кўп ҳолатларда ортда қолиши аниқланган (Baburamani A.A., Patkee P.A., et al., 2019). Даун синдромли болаларни тўлиқ даволаб бўлмайди, аммо агар бу болалар эрта аралашув дастури бўйича шуғуллантирилса ва мультидисциплинар тиббий, ижтимоий, психологик ва педагогик ёрдам олиш имконига эга бўлсалар, ижтимоий мослашув ва жамиятга қўшилиш

имконияти яхшиланиши исботланган. Даун синдромли болалар ўқийди, уларнинг ақлий заифлик даражаси чуқур бузилишдан енгил ўзгаришларгача бўлиши аниқланган (Бабаян В.В., 2013; Семенова Н.А., Чубарова А.И., 2012).

Ўзбекистонда болаларда учрайдиган рухий асаб ўзгаришларни, хромосома касалликларини эрта ташхислаш, даволаш тизимини оптималлаштириш борасида олимлар томонидан бир қатор тадқиқотлар бажарилган. Даун синдромининг фенотипик белгилари аниқланганда, хромосома касаллигининг мажбурий цитогенетик тасдиғи зарурлиги баҳоланган (Шарипова М.К., Пак А.А., Босимов М.Ш., 2015).

Даун синдромли болаларда клиник-неврологик, нейрофизиологик ва цитогенетик ўзгаришларни эрта ташхислаш ва реабилитация чора-тадбирларини оптималлаштиришга қаратилган қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Жумладан, Даун синдромли болаларнинг ижтимоий мослашувини таъминлаш, ақлий заифлик даражасини камайтириш, шу билан бирга ёш авлоднинг ўз-ўзига фаол хизмат қилиш, тўлақонли ҳаёт сифатини ошириш ва кўп тармоқли дифференциалланган даволаш чораларини такомиллаштириш муҳим амалий аҳамиятга эга.

**Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Асаб касалликларида қон-томир, яллиғланиш, дегенератив ва наслий нерв-мушак касалликларининг патогенетик хусусиятлари» мавзусидаги илмий йўналиш доирасида бажарилган (2018–2020 йй.).

**Тадқиқотнинг мақсади** Даун синдромли болаларда клиник, неврологик, нейрофизиологик ва цитогенетик хусусиятларни аниқлаш ва даволаш усуллари такомиллаштиришдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

Даун синдромли болаларнинг клиник ва неврологик хусусиятларини цитогенетик профилга (трисомия, мозаицизм, транслокация) кўра баҳолаш;

Даун синдромли болаларнинг цитогенетик профилига кўра когнитив фаолият ва интеллектуал ривожланиш даражаси хусусиятини ва коморбид фоннинг таъсирини аниқлаш;

Даун синдромли болаларда когнитив фаолият заифлиги ва интеллектуал ривожланиш даражасига кўра нейрофизиологик хусусиятларни баҳолаш;

Даун синдромли болаларнинг интеллектуал ривожланиш даражасини Стэнфорд-Бине ва болалар учун Векслер шкалалари (WPPSI) ёрдамида баҳолаш ва маълумотларни компьютер усуллари асосида таҳлил қилиш;

Даун синдромли болаларни номедикаментоз («Forbrain» ва «Numicon» услублари) даволаш чора-тадбирларини такомиллаштириш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 2019–2021 йиллар давомида Республика «Она ва бола скрининг маркази»да рўйхатга олинган, «Умничка» нодавлат таълим муассасасида тарбияланаётган, «РеаЦентр» хусусий клиникасида ҳамда Тошкент вилояти болалар кўп тармоқли тиббий

марказида даволанган 3 ёшдан 12 ёшгача бўлган 120 нафар Даун синдромли болалар, назорат гуруҳига эса 20 нафар соғлом болалар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети**ни 3 ёшдан 12 ёшгача бўлган Даун синдромли болалар интеллектуал ва когнитив ривожланишининг клиник кўрсаткичлари ташкил қилди.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Диссертация ишида клиник маълумотлар, анамнез, неврологик текширув, нейрофизиологик текширувлар (ЭЭГ), цитогенетик ва статистик тадқиқотлар қўлланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор Даун синдромли болаларда цитогенетик профил вариантлари (трисомия, транслокация ва мозаицизм) билан бевосита боғлиқ бўлган когнитив фаолият заифлиги ва интеллектуал ривожланиш даражаси коморбид фонга узвий боғлиқлиги аниқланган;

транслокация ва мозаицизм шаклларига нисбатан трисомия шаклида клиник-нeuroлогик ўзгаришлар оғир даражада кечиши аниқланган;

Даун синдромли болаларнинг когнитив фаолиятини баҳолаш мақсадида Стэнфорд-Бине ва Векслер (WPPSI-IV) шкалаларининг клиник самарадорлиги аниқланган;

Даун синдромли болаларни базис даволаш тактикаси номедикаментоз («Forbrain» ва «Numicon» дастурлари) давони қўллаш йўли билан такомиллаштирилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

болаларнинг когнитив фаолиятини, ижтимоий мослашувнинг ифодаланганлигини баҳолаш ва коррекция қилиш мақсадида яратилган дастурлар ёрдамида Даун синдромли болаларнинг интеллектуал ривожланишдан орқада қолиш даражаси аниқланган;

Даун синдромли болаларнинг когнитив ва интеллектуал ривожланишини баҳолаш таххисот мезонлари ишлаб чиқилган;

«Numicon» ўқув дастури Даун синдромли болаларда қўлларнинг нозик моторикасини ривожлантириш, «Forbrain» усули нутқни равлонлаштириш ва сўз бойлигини ошириш ҳамда клиник, неврологик прогнозни яхшилаш учун мослаштирилган даволаш терапияси ва реабилитация чора-тадбирлари такомиллаштирилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** тадқиқот ишида замонавий усул ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, бир-бирини тўлдирувчи клиник, неврологик, нейрофизиологик, цитогенетик ва статистик усуллар қўлланилганлиги, текширувдан ўтказилган беморлар сонининг етарлилиги, когнитив ва интеллектуал ҳолат таххисотини такомиллаштириш учун статистик тахлил усулларига асосланганлиги, шунингдек, улар халқаро ва маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, берилган хулосалар ва олинган натижалар ваколатли органлар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.



**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти Даун синдромли болалар реабилитациясига эрта мултидисциплинар ёндашув, клиник, неврологик ташхисот ва даво чораларини ишлаб чиқиш, ушбу гуруҳдаги болаларнинг ижтимоий мослашуви ва ҳаёт сифатини яхшилаши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти олинган маълумотлар асосида Даун синдромли болаларнинг когнитив ва интеллектуал ҳолатини эрта баҳолаш, уларнинг клиник-динамик, ижтимоий-психологик ва когнитив хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда индивидуал номедикаментоз даволаш режаси ишлаб чиқилиши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Даун синдромли болаларда клиник-нeuroлогик, нейрофизиологик ва цитогенетик ўзгаришларини эрта ташхислаш ва коррекция қилиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

Даун синдромли болаларда клиник-нeuroлогик ўзгаришларни эрта ташхислаш ва когнитив фаолиятни баҳолашни оптималлаштириш бўйича илмий тадқиқот натижалари асосида ишлаб чиқилган «Даун синдромли болаларнинг когнитив доирасини баҳолаш алгоритми» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 23 июндаги 8н-з/201-сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсияномада келтирилган неврологик ўзгаришлар инвазив бўлмаган функционал текширув усулларида олинган маълумотлар бўйича ақлий ва когнитив доиранинг заифлик даражасини аниқлаш имконини берган;

Даун синдромли болаларда когнитив фаолиятни ва нутқни ривожлантиришда замонавий усуллар ёрдамида реабилитация қилиш бўйича илмий тадқиқот натижалари асосида ишлаб чиқилган «Даун синдромли болаларни комплекс даволашда когнитив доирани номедикаментоз даволаш усули» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 23 июндаги 8н-з/201-сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсияномада келтирилган педогогик дастур Даун синдромли болалар ижтимоий мослашувини ва турмуш сифатини яхшилаш имконини берган.

Даун синдромли болаларнинг клиник-нeuroлогик, нейрофизиологик ва цитогенетик хусусиятларига оид илмий тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Самарқанд давлат тиббиёт институти 1-клиникасига, Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказига, Бухоро ва Фарғона вилоятларидаги болалар кўп тармоқли тиббиёт марказлари амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 22 ноябрдаги 08-09/18070-сонли маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларининг клиник амалиётга жорий қилиниши Даун синдромли болалар когнитив доирасини ижобий ўзгартириш, неврологик ўзгаришлар ривожланишини эрта бартараф этиш, боланинг ижтимоий ҳаётга мослашувини яхшилаш ва ҳаёт сифатини ошириш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Диссертацияда баён этилган асосий ҳолатлар 5 та, жумладан, 2 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 25 та илмий иш чоп этилган. Улардан 2 та услубий тавсиянома, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан фан доктори диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан, 5 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат бўлиб, асосий матн 113 бетни ташкил этади.

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

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

Диссертациянинг «**Даун синдромли болаларнинг клиник-неврологик ва цитогенетик хусусиятлари**» деб номланган биринчи бобида адабиётларнинг аналитик шарҳи келтирилган бўлиб, маҳаллий ва хорижий тадқиқотлар натижаларининг батафсил таҳлили келтирилган. Шунингдек, Даун синдромли болалар туғилиш эҳтимоллиги назариялари, ЖССТнинг ва етакчи халқаро ташкилотларнинг амалдаги стандартлари, Даун синдромининг турли шакллари, клиник кечиши ва унинг оқибатлари ҳақидаги ҳозирги тушунчалари таҳлил қилинган. Ушбу бобда адабиёт маълумотлари умумлаштирилган ва муаммонинг долзарблиги асослаб берилган.

Диссертациянинг «**Материалларнинг клиник тавсифлари ва қўлланилган тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида муаммонинг ечимини топишга имкон берувчи методологик ёндашувлар ва усуллар келтирилган. 2019–2021 йиллар давомида Республика «Она ва бола скрининг маркази»да врач-генетик назоратида турган, «Умничка» нодавлат таълим муассасасида тарбияланаётган, Тошкент вилояти болалар кўп тармоқли тиббий марказида, «РеаЦентр» хусусий клиникаларида даволанган 3 ёшдан 12 ёшгача бўлган 120 нафар Даун синдромли болаларнинг ретроспектив ва проспектив таҳлили ўтказилган.

Цитогенетик шаклига кўра, барча Даун синдромли болалар 2 гуруҳга бўлинди:

Асосий гуруҳ – трисомия 21 шакли ( $n=88$ );

Таққослаш гуруҳи – мозаицизм ва транслокация шакллари (n=32).

Даун синдромининг шаклига кўра болаларнинг клиник ва неврологик хусусиятлари баҳоланди.

Ушбу болаларда когнитив ва интеллектуал фаолиятни баҳолаш мақсадида 3–6 ёшгача бўлган Даун синдромли болалар учун Стэнфорд-Бине шкаласи қўлланилди (n=67), 7–12 ёшгача бўлган болалар учун Векслер – WPPSI шкаласи қўлланилди (n=53).

Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказининг консультатив поликлиникасида рўйхатдан ўтган 20 нафар психо-неврологик соғлом болалардан иборат назорат гуруҳи ҳам тузилди.

Уларнинг ҳар бирига тегишли мутахассислар (невропатолог, генетик, психиатр, эндокринолог ва бошқалар)ни жалб қилган ҳолда тизим ва аъзолар бўйича умумий ва махсус текширишлар олиб борилди. Даун синдромли болаларда клиник, неврологик, нейрофизиологик (ЭЭГ) ва цитогенетик текширув усуллари ўтказилди ва динамикаси кузатилди.

Иккала гуруҳдаги болаларнинг ёши 3 дан 12 ёшгача эди. Асосий гуруҳдаги ўртача ёш  $6,2 \pm 2,8$  ни ва назорат гуруҳида эса  $6,9 \pm 2,4$  ни ташкил этди ( $p < 0,05$ ). Кузатув давомийлиги ўртача 2,5 йилни ташкил қилди.

Асосий гуруҳда 45 нафар қиз бола ва 75 нафар ўғил бола назорат остида бўлди. Жинсига қараб ўғил болаларнинг (62,5%) қизларга нисбатан устунлиги (37,5%) аниқланди (1,7:1). Шулардан, 97 (80,8%) нафар болалар муддатига етиб, 23 нафар (19,2%) муддатидан аввал  $35,2 \pm 1,5$  ҳафтада туғилган.

Асосий гуруҳдаги барча болалар Республика «Она ва бола скрининг маркази»да рўйхатга олинган. Цитогенетик усул қўлланилиб, Даун синдроми ташхиси тасдиқланган. Кариотип натижаларига кўра, трисомия 21 шакли 88 нафар болада, мозаицизм 11 нафар болада, транслокация шакли 21 нафар болада аниқланди.

*Электроэнцефалография (ЭЭГ)* – «MBN» илмий тиббиёт фирмасининг (2003 йил ишлаб чиқарилган) спектрал харитаси «Нейрокартограф-1-МБН» 16 каналли электроэнцефалограф ёрдамида ёзиш амалга оширилди.

*Боланинг мотор ривожланишини баҳолаш* учун тадқиқотда J. Can, R. Shepherd (1994) томонидан таклиф этилган «Motor assessment scale» – моторикани баҳолаш шкаласи ҳамда D. Wade (1992) таклиф этган «Nine-hole peg test» – тўққиз тешикли қозиқ тести ишлатилди.

Олинган маълумотларга статистик функциялар кутубхонаси, EXCEL тўпламида ишлаб чиқилган дастурлар ёрдамида Pentium-4 шахсий компютерида статистик ишлов берилди. Ўртача қийматлардаги фарқлар  $p < 0,05$  муҳимлик даражасида ишонарли ҳисобланган.

Диссертациянинг «**Даун синдромли болаларнинг клиник-неврологик ва нейрофизиологик текшириш усуллари натижалари**» деб номланган учинчи бобида ўз тадқиқот натижаларимиз таҳлил қилинди. Анамнестик маълумотларга кўра, пробанд туғилганда 36 (30%) нафар аёл 19 ёшдан 25 ёшгача, 52 (43,3%) нафар аёл 26 ёшдан 35 ёшгача, 32 (26,7%) нафар аёл 36 ёшдан 49 ёшгача бўлган. Пробанд туғилганда 37 (40,4%) нафар отанинг ёши

эса 40 ва ундан катта ёшда бўлган. Асосий гуруҳдаги 95% болаларнинг ота-оналари қариндош бўлмаган, ирсиятида хромосома касалликлари кузатилмаган. Шундай қилиб, бизнинг кузатувимиз остида бўлган барча Даун синдромли болалар, асосан, 20–30 ёшли аёллардан, 30–45 ёшли эркаклардан туғилган.

Барча болаларга сўровномалар тўлдирилди, ота-оналар билан суҳбатлар ўтказилди ҳамда оналардаги антенатал давр анамнезлари ўрганилди.

#### 1-жадвал

#### Асосий гуруҳдаги оналарда антенатал давр хусусиятлари ва унинг ўзаро қиёсий таҳлили

Хавф омиллари	Асосий гуруҳ, n=88		Таққослаш гуруҳи, n=32	
	абс.	%	абс.	%
Ҳомиланинг тушиш хавфи	40	45,5	8	15,6*
ЎРВИ	76	86,4	13	40,6*
Анемия				
1-даража	52	59,1	25	78,1
2-даража	25	28,4	4	12,5*
3-даража	16	18,2	1	3,1**
Гестозлар				
1-ярмида	28	31,8	2	6,2*
2-ярмида	36	40,9	1	3,1**
Буйрак касалликлари	20	22,7	1	3,1
Қалқонсимон без касалликлари	48	54,5	8	25*
Қоғоноқ сувларининг хиралиги	40	45,4	3	9,4*
Ҳомиланинг сурункали гипоксияси	60	68,1	12	37,5*
Прееклампсия	80	90,9	13	40,6*
Қариндошлар ўртасидаги никоҳ	8	9,1	4	12,5

\* – перинатал хавф омилларнинг гуруҳлар ўртасидаги ишончлилиги  $p < 0,05$ ,

\*\*  $p < 0,01$

Шуни таъкидлаш жоизки, Даун синдромли болаларнинг оналаридан йиғилган анамнезларга асосан, 91% (асосий гуруҳ) ва 41% ҳолларда (таққослаш гуруҳи) ҳомиладорлик вақтида ўрта оғирлик ва оғир даражадаги прееклампсия белгилари кузатилган.

Перинатал хавф омиллари бўйича олинган маълумотларга кўра, ЎРВИ (86,4 ва 40,6%), турли даражадаги анемия (59% ва 78%), қалқонсимон без касалликлари (55% ва 25%), ҳомиланинг сурункали гипоксияси (68% ва 38%)

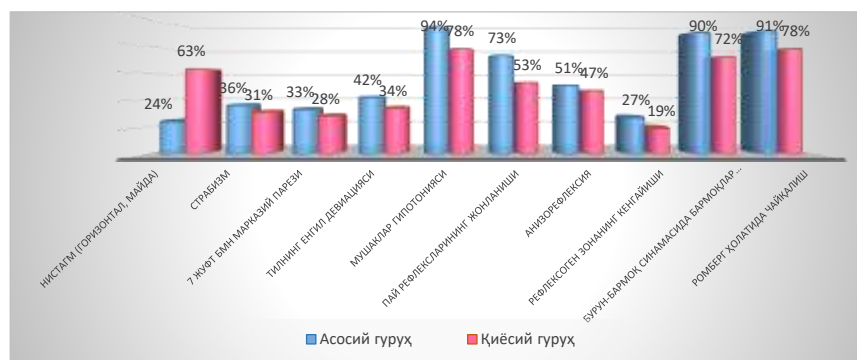
ва ҳомиланинг эрта даврларда тушиш хавфи (46% ҳамда 16%) оналарнинг асосий шикоятлари бўлган.

Ретроспектив маълумотларга кўра, асосий гуруҳдаги 32 нафар болада аудиометрия текшируви ўтказилган. Шулардан 4 нафар болада нейсенсор карлик (3 нафар болада туғма, 1 нафар болада сурункали экссудатив отит асорати), 23 нафарида кондуктив типдаги эшитмаслик аниқланган. 5 нафар болада эса эшитиш қобилияти сақланганлиги аниқланган.

Тадқиқотимиз давомида Даун синдромли болаларнинг антропометрик маълумотлари ўрганилди, бунга кўра, ушбу болаларда бўй узунлигининг назорат гуруҳидаги болаларга нисбатан пастлиги, турли даражадаги семизлик ва қўл-оёқларнинг калталиги аниқланди.

45 нафар болада қалқонсимон без фаолиятини ўрганиш мақсадида ТТГ, Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub> гормонлари текширилди, шулардан, патологиялар 31 (25,8%) нафар болада аниқланди.

Даун синдромли болаларнинг ҳаракат доираси фаолияти ривожланишининг кечикиши, мустақил ҳаракатлар, эмаклаш ва юриш, қўлларнинг нозик ҳаракатлари каби мотор кўникмалар назорат гуруҳидаги болалар кўрсаткичларидан кескин фарқ қилди. Асосий гуруҳнинг 83 нафарида ва қиёсий гуруҳнинг 25 нафарида (94,3% ва 78,1% ҳолларда) ҳаракат доираси текширилган вақтда мушаклар гипотонияси кузатилди, натижада бўғимлар ҳаракати ошди (гипермобиллик).



**1-расм. Даун синдромли болаларнинг объектив неврологик текширув маълумотлари**

Статик ҳамда локомотор синамаларни қийинчилик билан бажаришди, бармоқлар интенцияси аниқланди ва Ромберг ҳолатида (91% ва 78%) болалар чайқалдилар (1-расм).

MAS шкаласи бўйича нозик моторли кўникмаларни ўрганиш мақсадида изланишга киритилган 7 ёшдан ошган барча болаларда тадқиқот ўтказилди. Таъкидлаш жозки, мозаик ва транслокацион шаклли болалар гуруҳларидаги

баллар ўртача 5,5 баллни ташкил этган бўлса, трисомия 21 шаклидаги болалар гуруҳида 4 баллни ташкил этди (2-жадвал).

Бундан ташқари, ушбу болаларда ўтказилган 9 тешикли қозик тести натижаларига кўра, шуни айтишимиз мумкинки, трисомия 21 шаклидаги болалар гуруҳида нозик моторли кўникмалар мозаик ва транлокация шаклидаги болалар гуруҳи билан солиштирилганда кўпроқ ортда қолган. Шундай қилиб, Даун синдромли болаларда соғлом болаларга нисбатан майда дифференциацияланган моторли ҳаракатларнинг ривожланмаганлиги аниқланди, бу трисомия 21 шаклидаги болалар гуруҳида яққол намоён бўлди.

Даун синдромли болаларда юрак-қон томир тизимини ўрганиш мақсадида (ретроспектив маълумотларга кўра) 78 нафар болага ЭхоКГ тадқиқот усули ўтказилган ва шулардан 40 нафарида (51,3%) ТЮН (туғма юрак нуқсони) аниқланган. Бўлмачалараро юрак нуқсони 17 (42,5%) нафар болада қайд этилган, қоринчалараро нуқсон 7 нафар (17,5%) болада, ҳамроҳ, яъни бўлмачалараро, қоринчалараро ва ўпка гипертензияси нуқсони 5 нафар (12,5%) болада, Фалло тетрадаси нуқсони 1 нафар (2,5%) болада аниқланган. Шуни таъкидлаш жоизки, ТЮНнинг мавжудлиги Даун синдромли болаларнинг психомотор ривожланишига салбий таъсир кўрсатган.

## 2-жадвал

### Даун синдромли болаларда кўлларнинг нозик ҳаракатларини баҳолаш натижалари

№	Тест ва шкала	Асосий гуруҳ (n=23)	Қиёсий гуруҳ (n=10)	Назорат гуруҳи (n=9)
1.	MAS (бал)	4 балл	5,5 балл	6 балл
2.	9 тешикли қозик (сек) доминант ўнг қўл	ўғил болалар – 60 сек. қиз болалар – 60 сек.	ўғил болалар – 45 сек. қиз болалар – 40 сек.	ўғил болалар – 29 сек. қиз болалар – 27 сек.

ЭЭГ текшируви 72 нафар Даун синдромли болаларда ўтказилди, шулардан 57 (79,2%) нафар болада патологик ўзгаришлар аниқланди (Людерс, 2000 й.). Генераллашган тоник-клоник тутқаноқ хуружлари 9 (15,8%) нафар болада кузатилди. Даун синдромининг трисомия ва транслокация шаклидаги болаларда асосан альфа ритмнинг тўлиқ ривожланмаганлиги, амплитудаларнинг пастлиги, тета ва дельта ритмларнинг устунлиги қайд этилди ( $p < 0,05$ ). Альфа-фаоллик индекси  $< 25\%$ , тета ва дельта кўрсаткичлар индекси  $> 30-45\%$  ни кўрсатди, ўткир, спайк патологик тўлқинлар кузатилди. Шуни таъкидлаш жоизки, мозаицизм шаклидаги болаларда тутқаноқ белгилари ЭЭГ текширувида аниқланмади.

Диссертациянинг «Даун синдромли болаларнинг цитогенетик профили. Кариотип натижасига кўра нейрокогнитив хусусиятлари» деб номланган тўртинчи бобида Даун синдромли болаларнинг

нейрокогнитив фаолияти ушбу синдромнинг шаклига кўра баҳоланган. Бунга кўра, текширилган асосий гуруҳдаги болаларда интеллектуал ривожланиш кечикишининг белгилари борлигини ҳисобга олиб, 3 ёшдан 6 ёшгача бўлган барча Даун синдромли болаларга Стэнфорд-Бине шкаласи, 7 ёшдан 12 ёшгача бўлган болаларга эса болалар учун мослаштирилган Векслер шкаласи (Wechsler мактабгача ва бошланғич мактаб ёшидаги болалар интеллектуал фаолияти шкаласи) қўлланилди (3-жадвал).

### 3-жадвал

#### Даун синдромли болаларда когнитив фаолиятнинг кўрсаткичлари

Шкалалар	Даун синдромининг шакллари			Студент мезони-р		
	Трисомия (1)	Транслокация (2)	Мозаицизм (3)	1 ва 2	1 ва 3	2 ва 3
Стэнфорд-Бине (балл)	34,98±9,35	36,75±9,85	42,22±6,43	0,5	0,027	0,15
Векслер (балл)	36,38±11,28	50,14±10,57	58,00±7,94	0,018	0,009	0,28

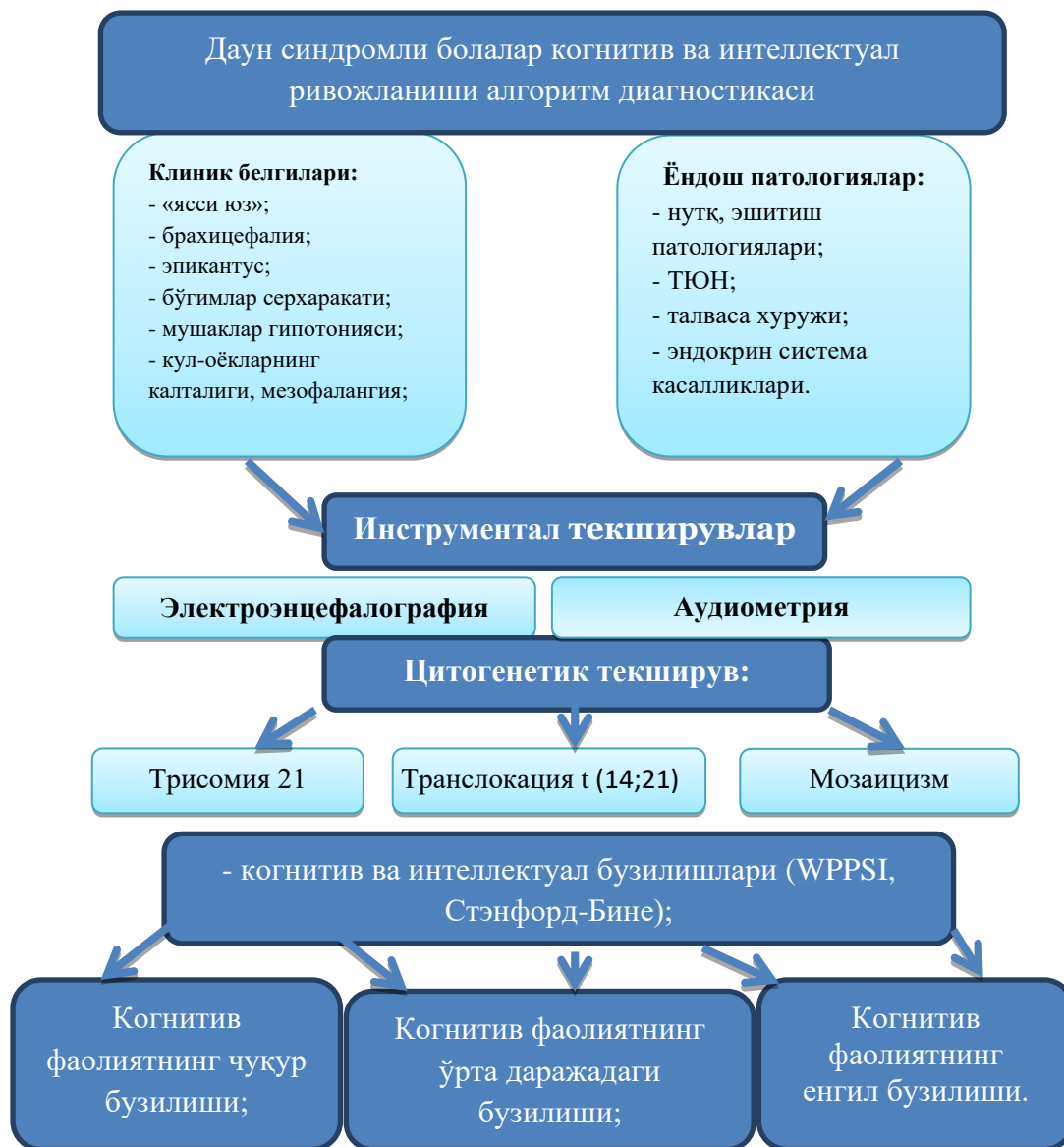
Стэнфорд-Бине шкаласи бўйича Даун синдромли болаларда когнитив фаолиятнинг максимал балл кўрсаткичи мозаицизм шакли гуруҳига мансуб болаларда кузатилди ва 42,22±6,43 ни ташкил қилди. Энг паст кўрсаткич эса трисомия гуруҳига кирувчи болаларда қайд қилиниб, 34,98±9,35 балл аниқланди. Бу икки гуруҳ орасида балл кўрсаткичи солиштирилганда, статистик тафовут кузатилди ( $p=0,027$ ). Балл кўрсаткичи бўйича оралиқ ҳолат транслокацион хромосома мутацияли болаларда аниқланиб, 36,75±9,85 балл йиғиндисига эга бўлишди ва бошқа гуруҳларга солиштирилганда, статистик тафовут аниқланмади ( $p=0,5$  ва  $p=0,15$ ).

Болалар учун мослаштирилган Векслер шкаласи бўйича учала гуруҳ вакиллари когнитив фаолияти баҳоланганида, мос равишда 36,38±11,28; 50,14±10,57 ва 58,00±7,94 балларни ташкил қилди. Бу шкала бўйича ҳам минимал балл йиғиндиси трисомия гуруҳига кирувчи болаларда кузатилган ҳамда транслокация ва мозаицизм шаклли гуруҳларга нисбатан мос равишда статистик тафовут аниқланган ( $p=0,018$  ва  $p=0,009$ ). Транслокация ва мозаицизм гуруҳлари кўрсаткичлари орасида статистик яққоллик қайд қилинмади ( $p=0,28$ ).

Юқоридаги тадқиқотлар асосида Даун синдромли болаларнинг когнитив ва интеллектуал ривожланиши алгоритм диагностикаси ишлаб чиқилди (2-расм).

Диссертациянинг «Даун синдромли болалар реабилитациясининг замонавий ёндашувлари» деб номланган бешинчи бобида Даун синдромли болаларга қўлланилган қўлларнинг нозик моторикасини ривожлантириш учун «Numicon» ҳамда нутқни яхшилаш учун «Forbrain» услублари

натижалари келтирилган. Ушбу бобнинг асосий мақсади Даун синдромли болаларда медикаментоз ва номедикаментоз терапия ёрдамида психомотор ривожланиш, когнитив ва интеллектуал фаолиятни яхшилаш эди.



**2-расм. Даун синдромли болаларнинг когнитив ва интеллектуал ривожланиши алгоритм диагностикаси**

Кузатилган барча Даун синдромли болалар физиотерапия, машқлар терапияси ва массаж муолажалари билан биргаликда стандарт медикаментоз даво-чораларини қабул қилган. Медикаментоз даволашда ноотропик дорилар, метаболизмга таъсир қилувчи препаратлар, витамин-минерал комплекс, иммун тизимни рағбатлантирувчи ҳамда тор мутахассислар кўрсатган симптоматик даво олганлар.

Даун синдромли болалар даво муолажалари усуллари бўйича 2 гуруҳга бўлинган: асосий гуруҳ – «Numicon» ва «Forbrain» замонавий услубларидан фойдаланган (n=29); таққослаш гуруҳи – фақат стандарт даво муолажалари билан чекланган Даун синдромли болалар (n=20).



Даун синдромли болаларни анъанавий медикаментоз ва ноанъанавий номедикаментоз усуллар ёрдамида комплекс даволаш – «Forbrain» машғулоти «Numicon» ўқув дастуридан фойдаланиш нозик моторли кўникмаларни яхшилашга ёрдам берди ( $30,7 \pm 10,32\%$  га), сўз бойлиги ошиши билан когнитив ва интеллектуал фаолиятлар ривожланишига катта ҳисса қўшади. Ушбу болалар қийинчиликсиз рангларни, геометрик шаклларни, сонларни ажрата олдилар, ўзига нисбатан ишонч ошди.

#### 4-жадвал

##### «Numicon» усули билан даволаш вақтида Даун синдромли болаларда шкалалар бўйича когнитив кўрсаткичлар динамикаси

Даун синдроми шакллари	Даволашдан олдин	Даволашдан сўнг	Динамика %
Стэнфорд-Бине шкаласи бўйича			
Трисомия	$34,98 \pm 9,35$	$40,73 \pm 7,00^*$	16,4
Транслокация	$36,75 \pm 9,85$	$46,45 \pm 12,45$	26,4
Мозаицизм	$42,22 \pm 6,43$	$54,67 \pm 1,15^*$	29,5
Векслер шкаласи бўйича			
Трисомия	$36,38 \pm 11,28$	$42,65 \pm 6,70^*$	17,2
Транслокация	$50,14 \pm 10,57$	$66,83 \pm 8,49^*$	33,2
Мозаицизм	$58,00 \pm 7,94$	$78,50 \pm 5,45^*$	35,3

Изоҳ: Даун синдромли болаларда когнитив фаолият ривожланиш самараси ишончлилиги – \*  $p < 0,05$

Асосий гуруҳдаги болаларда моторли кўникмаларнинг барча кўрсаткичлари яхшиланди:

- 1) статик мувозанат ўртача 30% га;
- 2) динамик мувозанат 20% га;
- 3) ҳаракатлар тезлиги 30% га;
- 4) ҳаракатлар кучи 15% га;
- 5) ҳамкорликдаги ҳаракатлар (синкинизия) 30% га ошди.

Таққослаш гуруҳида эса бу ўзгаришлар деярли 2 баробар камроқ аниқланди.

#### 5-жадвал

##### Даун синдромли болаларда «Forbrain» услубининг самарадорлиги

№	Нозология	Ёшга мос сўзларни билиш нормативи			
		3–6 ёш		7–12 ёш	
1.	Соғлом болалар (n=20)	800–5000		<5000	
№	Даун синдроми шакллари	«Forbrain» услуби қўлланишидан аввал		«Forbrain» услуби қўллангандан кейин	
		3–6 ёш	7–12 ёш	3–6 ёш	7–12 ёш
1.	Трисомия 21 (n=21)	6–12	16–22	25–50	40–70
2.	Транслокация (n=4)	14–30	25–40	35–70	52–90
3.	Мозаицизм (n=4)	18–32	30–50	40–78	50–93

Замонавий номедикаментоз усуллар билан шуғулланган асосий гуруҳдаги болалар 1 йил давомида логопед, психиатр ва невропатолог кузатуви остида мунтазам шуғулландилар. Шунинг таъкидлаш зарурки, мозаицизм шакли 2 нафар Даун синдромли болалар умумий таълим мактабига қабул қилинди, бу эса давомий комплекс даволаш самарадорлигини исботлайди.

«Forbrain» усулининг самарадорлиги сўз бойлигининг ошиши билан аниқланди. Тадқиқотда, 3 ёшдан 6 ёшгача бўлган Даун синдромли болалар ичида даво-чораларидан аввал энг кўп сўз бойлиги мозаицизм (18–32 та) ва транслокация шаклида (14–30 та) аниқланди.

Трисомия шаклидаги болаларда сўзлар миқдори 6–12 тани ташкил этган эди. 7–12 ёшли болалар ичида ҳам энг кўп сўзлар сони мозаицизм, энг кам кўрсаткич трисомия шаклидаги болаларда кузатилди. «Forbrain» услуги қўлланилгандан сўнг, бу кўрсаткичлар яхшиланиб, барча гуруҳларда 20–40% га ошди.

## ХУЛОСА

1. Даун синдромли болаларнинг клиник ва неврологик хусусиятлари, яъни нутқ ривожланиши, қўлнинг нозик ҳаракатлари, координатор доира фаолияти, вегетатив нерв системаси функциясининг патологиялари Даун синдромининг цитогенетик шаклига (трисомия, мозаицизм ва транслокация) бевосита боғлиқлиги, хусусан, трисомия шаклида яққол неврологик бузилишлар аниқланди.

2. Когнитив ва интеллектуал ривожланишдаги бузилишлар Даун синдромли болаларнинг соматик ҳолатига (ТЮН, эндокринопатия, эшитиш қобилияти даражасининг пастлиги) тўғридан-тўғри пропорционал боғлиқлиги аниқланди.

3. Бош миyaning биоэлектрик фаоллиги (ЭЭГ) текшируви 72 нафар Даун синдромли болалардан 79,2% ҳолларда (57 та болалар) патологик ўзгаришлар: альфа фаоллик индекси <25%, тета ва дельта индекс 35–40% дан юқорилиги, ўткир патологик тўлқинлар қайд этилиб, 9 нафарда (15,8%) генераллашган тоник-клоник тутқаноқ хуружлари кузатилган, бу трисомия шаклидаги болаларда кўпроқ қайд этилди ( $p<0,05$ ).

4. Стэнфорд-Бине ва Векслер (WPPSI) шкалалари натижаларига кўра, юқори балл кўрсаткич мозаицизм шакли гуруҳига мансуб болаларда ( $42,22\pm6,43$  балл Стэнфорд-Бине,  $58,00\pm7,94$  балл Векслер шкалалари бўйича), кўпол бузилишлар эса трисомия гуруҳига кирувчи болаларда ( $34,98\pm9,35$  балл Стэнфорд-Бине,  $36,38\pm11,28$  балл Векслер шкалалари бўйича) қайд этилди ( $p<0,05$ ).

5. Даун синдромли болаларда психо-нутқ фаолиятининг яхшиланиши, сўз бойлигининг ошиши «Forbrain» сеанслари, когнитив функцияларни такомиллаштиришда эса «Numicon» ўқув дастурлари барча гуруҳ аъзоларида (когнитив фаолият ўртача 30,7% га ошди) ижобий натижаларни кўрсатди ( $p<0,05$ ).

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ЦЕНТРЕ РАЗВИТИЯ  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ  
РАБОТНИКОВ**

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**САЛИХОВА САОДАТХОН МУХАМАДХАНОВНА**

**КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ, НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И  
ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ  
ДАУНА**

**14.00.13 – Неврология**

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

**ТАШКЕНТ – 2021**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2020.2.PhD/Tib1336.**

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.timpe.uz](http://www.timpe.uz)) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Научный руководитель:**

**Маджидова Якутхон Набиевна,**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Рахимбаева Гулнора Саттаровна,**  
доктор медицинских наук, профессор

**Джурабекова Азиза Тахировна,**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:**

**Бухарский государственный  
медицинский институт**

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г. в «\_\_\_» часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 при Центре развития профессиональной квалификации медицинских работников. (Адрес: 100007, Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Паркентская, 51. Тел./Факс: (+998) 71-268-17-44; e-mail: [info@timpe.uz](mailto:info@timpe.uz)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников (зарегистрирована за №\_\_\_). Адрес: 100007, Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Паркентская, 51. Тел./Факс: (+998) 71-268-17-44.

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года.

(реестр протокола рассылки № \_\_\_ от «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года).

**Х.А.Акилов,**  
председатель Научного совета по присуждению  
ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Н.Н.Убайдуллаева,**  
ученый секретарь Научного совета по присуждению  
ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

**Б.Г.Гафуров,**  
председатель Научного семинара при Научном  
совете по присуждению ученых степеней,  
доктор медицинских наук, профессор

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Рождение детей с синдромом Дауна является большой медицинской, социальной, экономической и психологической проблемой для всего человеческого сообщества. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «... частота заболеваемости синдромом Дауна составляет примерно 1 на 700–800 новорожденных. Этот показатель одинаков в разных странах, климатических зонах и социальных слоях. Основным фактором рождения ребенка с синдромом Дауна является возраст матери...»<sup>3</sup>. Дети с синдромом Дауна постоянно нуждаются в реабилитационных мероприятиях, медицинской, социальной, психологической и образовательной поддержке. Поэтому усовершенствование эффективных схем лечения путем диагностики их клиничко-неврологических, инструментальных и цитогенетических особенностей является одной из важных задач.

Во всем мире проводятся широкомасштабные исследования по повышению эффективности мер ранней диагностики и коррекции неврологических изменений у детей с синдромом Дауна. В связи с этим производятся оценка умственной отсталости, когнитивных изменений различной степени выраженности у детей с этим заболеванием; раннее выявление вегетативных расстройств, нарушений поведения, речи, зрения, слуха; оптимизация критериев лечения и улучшения социальной адаптации и качества жизни детей с синдромом Дауна. Особое значение имеют выявление клинических, неврологических, нейрофизиологических и цитогенетических особенностей у детей с синдромом Дауна, ранняя реабилитация у них функциональных изменений и разработка эффективных методов лечения.

В нашей стране большое внимание уделяется усовершенствованию услуги медицинской помощи, в том числе ранней диагностике, лечению и профилактике различных острых и хронических заболеваний матери во время беременности, наследственных заболеваний, развивающихся в результате их осложнений. В связи с этим определены такие задачи, как «... совершенствование системы диагностики, лечения и реабилитации детей с наследственными, генетическими, первичными иммунодефицитами, врожденными и приобретенными заболеваниями, в том числе создание реабилитационных центров для детей с врожденными, хроническими заболеваниями и инвалидностью...»<sup>4</sup>. Поэтому использование клиничко-неврологических, нейрофизиологических и цитогенетических особенностей детей с синдромом Дауна, реализация эффективности снижения наследственных заболеваний за счет выбора оптимальной тактики лечения являются одними из актуальных научных направлений.

---

<sup>3</sup> World Health Organization. Down syndrome, 2018. <https://www.healthline.com/health/down-syndrome/down-syndrome-facts#Demographics>

<sup>4</sup> Указ Президента Республики Узбекистан № УП-5590 от 7 декабря 2018 г. «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан».

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-6110 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности реформ в системе здравоохранения», №УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», в Постановлениях №ПП-4440 от 7 сентября 2019 года «О мерах по дальнейшему улучшению медицинской и социальной помощи детям с редкими (орфанными) и другими наследственно-генетическими заболеваниями», №ПП-4513 от 8 ноября 2019 года «О повышении качества и дальнейшем расширении охвата медицинской помощью, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям», №ПП-5124 от 25 мая 2021 года «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной области.

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

**Степень изученности проблемы.** Синдром Дауна является одним из самых распространенных хромосомных заболеваний (Encyclopedia Britannica, 2021). В последние годы средняя продолжительность жизни с этим синдромом, по оценкам, значительно увеличилась (25 лет в 1983 году, 60 лет в 2020 году) (Jason F. Woodward, Sophia Jan, et al., 2020). Синдром Дауна – одна из наиболее распространенных генетических аномалий, приводящих к инвалидности среди детей, а женщины старше 35 лет и беременные женщины, принимающие лекарства без врачебного наблюдения, являются факторами высокого риска. Однако из-за большого количества родов среди женщин в возрасте 20–30 лет вероятность рождения детей с синдромом Дауна выше у женщин этого контингента. Возраст отца, особенно если он старше 42 лет, может привести к рождению детей с синдромом Дауна (Dan L. Longo, et al., 2019). Дети с синдромом Дауна имеют умственную отсталость легкой (IQ: 50–69) или средней (IQ: 35–50), а в некоторых случаях тяжелой (IQ: 20–35) степени. У детей с этим синдромом выявлено частое отставание когнитивного развития (Baburamani, Patkee, et al., 2019). Детей с синдромом Дауна нельзя полностью вылечить, но при вовлечении их в программу раннего вмешательства и доступе к мультидисциплинарной медицинской, социальной, психологической и педагогической помощи их шансы на социальную адаптацию и интеграцию в общество увеличиваются. Дети с синдромом Дауна обучаемы, причем уровень их умственной отсталости варьирует от глубоких нарушений до легких изменений (Бабаян, 2013; Семенова, Чубарова, 2012).

Ученые Узбекистана провели ряд исследований по ранней диагностике психических расстройств, хромосомных нарушений у детей и оптимизации системы лечения. При выявлении фенотипических симптомов синдрома Дауна оценена необходимость обязательного цитогенетического подтверждения хромосомного заболевания (Шарипова М.К., Пак А.А., Босимов М.Ш., 2015).

Проводятся научные исследования по оптимизации ранней диагностики и реабилитации клиничко-неврологических, нейрофизиологических и цитогенетических изменений у детей с синдромом Дауна. В частности, большое практическое значение имеют обеспечение социальной адаптации детей с синдромом Дауна, снижение уровня умственной отсталости, улучшение самообслуживания и полноценного качества жизни подрастающего поколения и совершенствование мультидисциплинарных мер дифференцированного лечения.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научных исследований Ташкентского педиатрического медицинского института в рамках научного направления «Патогенетические особенности сосудистых, воспалительных, дегенеративных и наследственных нервно-мышечных заболеваний при неврологических заболеваниях» (2018–2020 гг.).

**Цель исследования** – выявление клинических, неврологических, нейрофизиологических и цитогенетических особенностей у детей с синдромом Дауна и совершенствование методов лечения.

**Задачи исследования** заключаются в следующем:

оценить клиничко-неврологические особенности детей с синдромом Дауна в зависимости от цитогенетического профиля (трисомия, мозаицизм, транслокация);

выявить особенности когнитивной активности и уровень интеллектуального развития, а также влияние коморбидного фона в зависимости от цитогенетического профиля у детей с синдромом Дауна;

определить нейрофизиологические особенности детей с синдромом Дауна в зависимости от нарушения когнитивного статуса и степени интеллектуального развития;

установить уровень интеллектуального развития детей с синдромом Дауна с использованием шкал Стэнфорда–Бине и Векслера (WPPSI) для детей и проанализировать данные компьютерными методами;

усовершенствовать меры немедикаментозного лечения (методы «Forbrain» и «Numicon») детей с синдромом Дауна.

**Объектом исследования** были 120 детей от 3 до 12 лет с синдромом Дауна, состоящих на учете в Республиканском «Центре скрининга матери и ребенка», воспитываемых в негосударственном образовательном учреждении «Умничка», получавших лечение в частной клинике «РеаЦентр», а также в Ташкентском областном многопрофильном детском медицинском центре в

2019–2021 гг. Контрольную группу составили 20 здоровых детей аналогичного возраста.

**Предмет исследования:** клинические показатели интеллектуального и когнитивного развития детей с синдромом Дауна от 3 до 12 лет.

**Методы исследования.** В работе использованы клинические данные, анамнез, неврологическое обследование, нейрофизиологические (ЭЭГ), цитогенетические и статистические исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые установлена корреляционная связь между нарушением когнитивной функции, уровнем интеллектуального развития и коморбидным фоном, напрямую связанным с вариантами цитогенетического профиля (трисомия, транслокация и мозаицизм) у детей с синдромом Дауна;

выявлены тяжелые клинические и неврологические изменения в форме трисомии по отношению к формам транслокации и мозаицизма;

установлена клиническая эффективность шкал Стэнфорда-Бине и Векслера (WPPSI-IV) для оценки когнитивных активностей детей с синдромом Дауна;

улучшена базисная тактика лечения детей с синдромом Дауна с применением немедикаментозного лечения (программы «Forbrain» и «Numicon»).

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

определен уровень умственной отсталости детей с синдромом Дауна с помощью программ, предназначенных для оценки и коррекции познавательной активности, выраженности социальной адаптации детей;

разработаны критерии диагностики оценки когнитивного и интеллектуального развития детей с синдромом Дауна;

усовершенствованы учебная программа «Numicon», основанная на развитии мелкой моторики, метод «Forbrain», предназначенный для улучшения речи и словарного запаса, а также лечебная терапия и реабилитационные меры, адаптированные для улучшения клинического, неврологического прогноза у детей.

**Достоверность результатов исследования** подтверждена использованием современных методов и подходов в исследовании, соответствием теоретических данных с полученными результатами, методологической правильностью проведенных обследований, использованием взаимодополняющих клинических, неврологических, нейрофизиологических, цитогенетических и статистических методов, адекватностью количества обследованных пациентов, основанием на методах статистического анализа для улучшения диагностики когнитивного и интеллектуального статуса, а также сравнением их с международным и отечественным опытом, утверждением выводов и полученных результатов компетентными органами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования заключается в разработке



раннего мультидисциплинарного подхода, клинической, неврологической диагностики и лечебных мер для реабилитации детей с синдромом Дауна, улучшении социальной адаптации и качества жизни детей этой группы.

Практическая значимость результатов исследования заключается в разработке на основе полученных данных ранней оценки когнитивного и интеллектуального статуса детей с синдромом Дауна и индивидуального плана немедикаментозного лечения с учетом их клинико-динамических, социально-психологических и когнитивных особенностей.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных научных результатов по ранней диагностике и коррекции клинико-неврологических, нейрофизиологических и цитогенетических изменений у детей с синдромом Дауна:

утверждены методические рекомендации «Алгоритм оценки когнитивной сферы детей с синдромом Дауна», разработанные на основе результатов научных исследований по ранней диагностике клинико-неврологических изменений у детей с синдромом Дауна и оптимизации оценки когнитивной активности (Заключение Министерства здравоохранения №8н-з/201 от 23 июня 2021 года). Неврологические изменения, представленные в данных методических рекомендациях, позволили определить степень слабости психической и когнитивной сферы по данным, полученным с помощью неинвазивных методов функционального обследования;

утверждены методические рекомендации «Способ немедикаментозной коррекции когнитивной сферы детей с синдромом Дауна в комплексном лечении», разработанные на основе результатов научных исследований по реабилитации с использованием современных методов развития когнитивной активности и речи у детей с синдромом Дауна (Заключение Министерства здравоохранения № 8н-з/201 от 23 июня 2021 года). Изложенная в этих рекомендациях педагогическая программа позволила улучшить социальную адаптацию и качество жизни детей с синдромом Дауна;

результаты научных исследований клинико-неврологических, нейрофизиологических и цитогенетических особенностей детей с синдромом Дауна внедрены в практическое здравоохранение, в частности в 1-ю клинику Самаркандского государственного медицинского института, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии, детские многопрофильные медицинские центры в Бухарской и Ферганской областях (Заключение Министерства здравоохранения № 08-09/18070 от 22 ноября 2021 года). Внедрение результатов исследования в клиническую практику привело к положительному изменению когнитивной сферы детей с синдромом Дауна, своевременному устранению развития неврологических изменений, улучшению адаптации ребенка к социальной жизни и повышению качества жизни.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования обсуждались на 5 научно-практических конференциях, в том числе на 2 международных и 3 республиканских.

**Публикация результатов исследования.** Всего по теме диссертации опубликовано 25 научных работ, из них 2 методические рекомендации, 7 статей, в том числе 5 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы, основной текст - 113 страницы.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

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

В первой главе диссертации **«Клинико-неврологические и цитогенетические особенности детей с синдромом Дауна»** приведен аналитический обзор литературы и подробно проанализированы результаты отечественных и зарубежных исследований, а также теории вероятности рождения детей с синдромом Дауна, действующие стандарты ВОЗ и ведущих международных организаций, современные концепции различных форм синдрома Дауна, его клиническое течение и последствия. Кроме того, в этой главе обобщены литературные данные и обоснована актуальность проблемы.

Во второй главе **«Общая характеристика клинического материала и методов обследования»** представлены методологические подходы и методы, обеспечивающие решение проблемы.

Нами проведен ретроспективный и проспективный анализ состояния 120 детей с синдромом Дауна в возрасте от 3 до 12 лет, находившихся на генетическом контроле в Республиканском центре «Скрининг матери и ребенка», воспитывающихся в негосударственном образовательном учреждении «Умничка», получавших лечение в Ташкентском областном детском многопрофильном медицинском центре, частной клинике «Реацентр» с 2019 по 2021 гг.

По цитогенетической форме все дети были разделены на основную группу (88 детей с трисомией) и сравнительную группу (32 ребенка с формой мозаицизма и транслокации).

Проводилась оценка клинико-неврологической характеристики детей различной формы синдрома Дауна.

Для оценки познавательной и интеллектуальной активности детей с синдромом Дауна в возрасте 3–6 лет ( $n=67$ ) использовали шкалу Стэнфорда-Бине, для детей в возрасте 7–12 лет – шкалу Векслера-WPPSI ( $n=53$ ).

Также была сформирована контрольная группа, состоящая из 20 психо-неврологически здоровых детей, находящихся на учете в консультативной поликлинике Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии за период 2019–2021 гг.

Общие и специальные методы обследования системы и органов данных детей проводились с привлечением соответствующих специалистов – невролога, генетика, психиатра, эндокринолога и т.п. У детей с синдромом Дауна были выполнены клинико-неврологические, нейрофизиологические (ЭЭГ) и цитогенетические методы исследования, а также прослежена их динамика.

Возраст детей в обеих группах составлял от 3 до 12 лет. Средний возраст в основной группе был  $6,2 \pm 2,8$  года, в контрольной –  $6,9 \pm 2,4$  года ( $p < 0,05$ ). Средняя продолжительность наблюдения составила 2,5 года.

В основной группе под нашим наблюдением находились 45 девочек и 75 мальчиков. Было установлено, что мальчики с гендерной принадлежностью (62,5%) имеют преимущество перед девочками (37,5%), и соотношение соответственно составило 1,7:1. Из них 97 (80,8%) детей родились доношенными и 23 (19,2%) родились преждевременно в сроке  $35,2 \pm 1,5$  недели гестации.

Все дети основной группы находятся на учете в Республиканском центре «Скрининг матери и ребенка». Диагноз синдрома Дауна подтвержден цитогенетическим методом. По результатам кариотипа у 88 детей выявлена 21 форма трисомии, у 11 детей – мозаицизм, у 21 ребенка – транслокационная форма.

Электроэнцефалография (ЭЭГ) – спектральная карта научно-медицинской фирмы «МВН» (выпуск 2003 г.) – была записана с помощью 16-канального электроэнцефалографа «Нейрокартограф-1-МВН».

Для оценки моторного развития ребенка в исследовании использовались «Шкала оценки моторики» (MAS), предложенная J. Carr и R. Shepherd, (1994), и тест «колышка с девятью отверстиями», предложенный D. Wade (1992).

Полученные данные статистически обработали на персональном компьютере Pentium-4 по программам, разработанным в пакете Excel с использованием библиотеки статистических функций. Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

В третьей главе диссертации **«Результаты клинико-неврологических и нейрофизиологических методов обследования детей с синдромом Дауна»** анализируются результаты их исследования. По анамнестическим данным, на момент рождения пробанда возраст матери 19–25 лет был у 36 (30%) женщин, возраст 26–35 лет – у 52 (43,3%) женщин и возраст 36–49 лет

– у 32 (26,7%) женщин. На момент рождения пробанда у 37 (40,4%) отцов возраст составил 40 лет и старше. У 95% детей основной группы родители не были родственниками и наследственных хромосомных аномалий не наблюдалось. Таким образом, все дети с синдромом Дауна под нашим наблюдением родились в основном от женщин в возрасте от 20 до 30 лет, от мужчин в возрасте от 30 до 45 лет.

Для всех детей были заполнены анкеты, проведены интервью с родителями, проанализирован анамнез матерей (табл. 1).

Следует отметить, что по данным анамнеза матерей детей с синдромом Дауна признаки преэклампсии при беременности наблюдались у 91% (основная группа) и 41% женщин (группа сравнения).

Анализируя перинатальные факторы риска основной и группы сравнения нами обнаружены ОРВИ – соответственно 86,4% и 40,6% случаев, анемия различной степени – 59% и 78%, заболевание щитовидной железы – 55% и 25%, хроническая гипоксия плода – 68% и 38% случаев. Риск выкидыша на ранних сроках (соответственно 46% и 16% случаев) были основными жалобами матерей.

**Таблица 1**

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

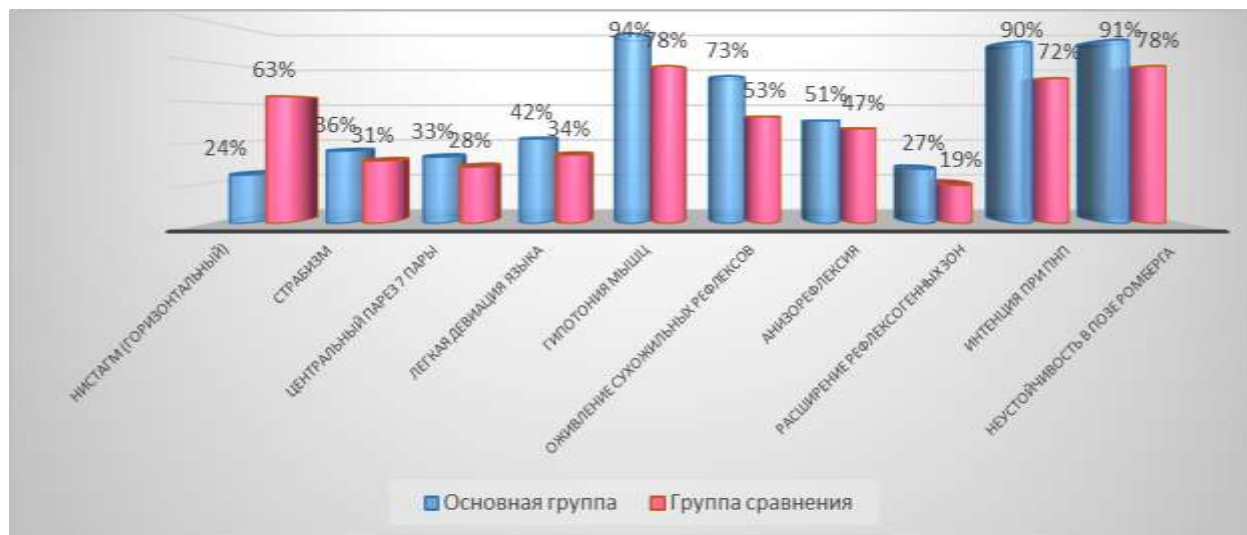
Фактор риска	Основная группа, n=88		Сравнительная группа, n=32	
	абс.	%	абс.	%
Угроза выкидыша	40	45,5	8	15,6*
ОРВИ	76	86,4	13	40,6*
Анемия:				
1 ст.	52	59,1	25	78,1
2 ст.	25	28,4	4	12,5*
3 ст.	16	18,2	1	3,1**
Гестозы:				
1-й половины	28	31,8	2	6,2*
2-й половины	36	40,9	1	3,1**
Заболевания почек	20	22,7	1	3,1
Заболевания щитовидной железы	48	54,5	8	25*
Грязные околоплодные воды	40	45,4	3	9,4*
Хроническая гипоксия плода	60	68,1	12	37,5*
Преэклампсия	80	90,9	13	40,6*
Родственный брак	8	9,1	4	12,5

Примечание: достоверность разницы показатели факторов перинатального риска между группами: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$

В ходе нашего исследования были изучены антропометрические данные детей с синдромом Дауна, которые показали, что они имели более низкий

рост, чем дети контрольной группы, разную степень ожирения, а также короткие руки и ноги.

Для изучения функции щитовидной железы у 45 детей были исследованы гормоны ТТГ, Т3, Т4; патологии выявлены у 31 (25,8%) ребенка.



**Рис. 1. Данные объективного неврологического обследования детей с СД**

Такие двигательные навыки, как задержка развития диапазона двигательной активности детей с синдромом Дауна, самостоятельные движения, ползание и ходьба, тонкие движения рук, резко отличались от показателей детей контрольной группы. При исследовании двигательной сферы у 83 (94,3%) детей основной группы и 25 (78,1%) детей группы сравнения наблюдалась мышечная гипотония, что приводило к гипермобильности суставов.

Для изучения мелкой моторики по шкале MAS исследование проводилось у всех включенных в исследование детей старше 7 лет. Следует отметить, что в группах детей с мозаичной и транслокационной формами средний балл составил 5,5, а в группе детей с трисомией – 4.

**Таблица 2**

**Результаты оценки тонкой моторики кисти у детей с СД**

№	Тест и шкала	Основная группа (n=23)	Группа сравнения (n=10)	Контрольная группа (n=9)
1	MAS (балл)	4 балла	5,5 балла	6 баллов
2	9 колышков (сек), доминантная рука правая	Мальчики – 60 сек Девочки – 60 сек	Мальчики – 45 сек Девочки – 40 сек	Мальчики – 29 сек Девочки – 27 сек

Кроме того, по результатам проведенного на этих детях теста с 9 колышками можно сказать, что в группе детей с трисомией 21 мелкая моторика была более отсталой, чем в группе детей с мозаичной и транслокационной формами. Таким образом, было обнаружено, что у детей с синдромом Дауна слабо развиты мелкодифференцированные двигательные движения по сравнению со здоровыми детьми, что проявлялось в группе детей с трисомией (21).

Для изучения сердечно-сосудистой системы у детей с синдромом Дауна (по ретроспективным данным) метод исследования ЭхоКГ был проведен у 78 детей, из них у 40 (51,3%) был диагностирован ВПС. У 17 (42,5%) был дефект межпредсердной перегородки. Дефект межжелудочковой перегородки выявлен у 7 (17,5%) детей, у 5 (12,5%) отмечался сочетанный порок (ДМЖП+ДМПП+ВЛГ), открытый артериальный проток – у 6 (15%) детей, тетрада Фалло – у 1 ребенка (2,5%). Следует отметить, что наличие ВПС отрицательно сказалось на психомоторном развитии детей с синдромом Дауна.

ЭЭГ-исследование проводилось 72 детям с синдромом Дауна, патологические изменения выявлены у 57 (79,2%) детей (Luders, 2000). Эпилептические припадки в виде генерализованных тонико-клонических и абсансов – у 9 (15,8%) детей. У детей с трисомией и транслокационной формами синдрома Дауна отмечены преимущественно недоразвитый альфа-ритм, низкие амплитуды, преобладание тета- и дельта-ритмов ( $p < 0,05$ ). Индекс альфа-активности регистрировался в  $< 25\%$ , тета- и дельта-индекс  $> 30-45\%$ , наблюдались острые волны. Следует отметить, что судорожная активность у детей с мозаицизмом на ЭЭГ не зарегистрирована.

В четвертой главе диссертации «**Цитогенетический профиль детей с синдромом Дауна. Нейрокогнитивные особенности в зависимости от результатов кариотипирования**» мы оценивали нейрокогнитивную активность детей с синдромом Дауна в зависимости от формы синдрома. Учитывая, что у детей основной обследованной группы были признаки задержки интеллектуального развития, шкала Стэнфорда-Бине использовалась для всех детей с синдромом Дауна в возрасте от 3 до 6 лет, а шкала Векслера была адаптирована для детей в возрасте от 7 до 12 лет.

**Таблица 3**

**Показатели когнитивной сферы у обследованных детей**

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

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

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

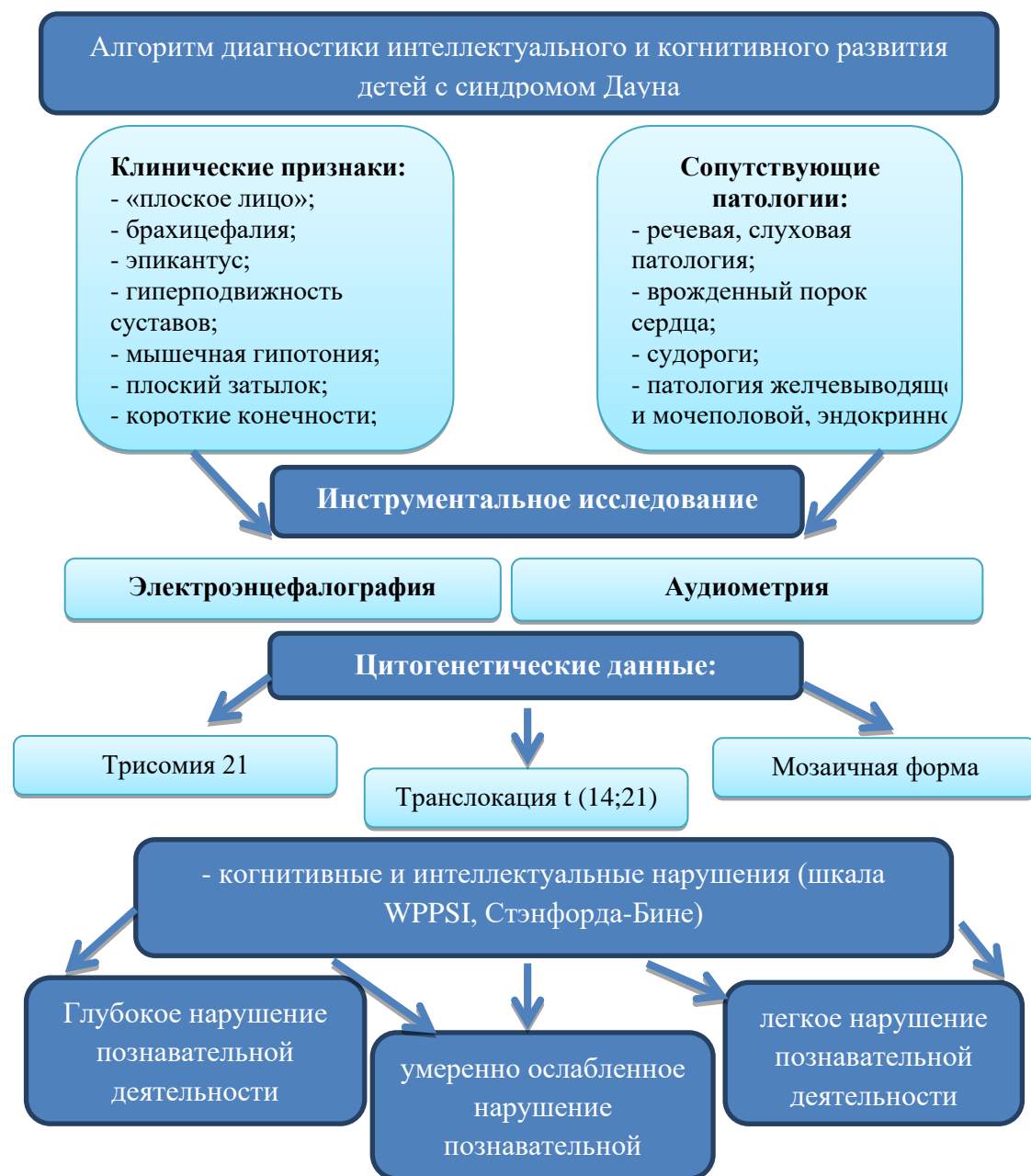
На основании изложенного выше нами разработан алгоритм диагностики интеллектуального и когнитивного развития детей с синдромом Дауна (рис. 2).

В пятой главе диссертации **«Современные подходы к реабилитации детей с синдромом Дауна»** представлены результаты методов «Numicon» и «Forbrain» для совершенствования мелкой моторики и развития речи у детей с синдромом Дауна. Основная цель этой главы – улучшить психомоторное развитие, познавательную и интеллектуальную активность детей с синдромом Дауна с помощью медикаментозной и немедикаментозной терапии.

Все наблюдаемые дети с синдромом Дауна получали стандартное медикаментозное лечение, наряду с физиотерапией, лечебной физкультурой и массажем.

В ходе медикаментозного лечения получали ноотропные препараты, препараты, влияющие на обмен веществ, витаминно-минеральный комплекс, стимулирующий иммунную систему, и назначенное специалистами симптоматическое лечение.

По методам лечения дети с синдромом Дауна были разделены на 2 группы: основная группа – по современным методикам «Numicon» и «Forbrain» ( $n=29$ ); группа сравнения – дети с синдромом Дауна, получавшие стандартные лечебные процедуры ( $n=20$ ).



**Рис. 2. Диагностика когнитивного и интеллектуального развития детей с синдромом Дауна**

Комплексное лечение детей с синдромом Дауна традиционными и нетрадиционными немедикаментозными методами «Forbrain», а также программой «Numicon» помогло улучшить мелкую моторику, способствовало развитию познавательной и интеллектуальной деятельности с увеличением словарного запаса.



Таблица 4

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

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

Примечание. \* – Достоверность разницы познавательной сферы до и после лечения у детей с синдромом Дауна  $p < 0,05$

Улучшилась речь, увеличился словарный запас, свободно различали цвета, формы, числа. Дети стали более самостоятельными и уверенными в себе. Наблюдалось улучшение результатов развития моторики у детей с СД.

Таблица 5

**Эффективность метода «Forbrain» у детей с синдромом Дауна**

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

**Улучшение наблюдалось по всем показателям:**

- 1) статическая координация повысилась в среднем на 30%;
- 2) динамическая координация – на 20%;
- 3) скорость движений – на 30 %;
- 4) сила движений – на 15%;
- 5) сопровождающие движения (синкинезии) – на 30%.

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

Эти дети были задействованы в программе и находились под регулярным наблюдением логопеда, психиатра и невропатолога в течение 1 года. Следует отметить, что 2 ребенка с синдромом Дауна в форме мозаики были приняты в общеобразовательную школу, что свидетельствует об эффективности непрерывного комплексного лечения.

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

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У детей с синдромом Дауна отмечена разная степень выраженности неврологических расстройств, зависящих от типа цитогенетического профиля, а именно более выраженный неврологический дефицит в виде речевых нарушений, нарушений мелкой моторики кисти, расстройств координаторной сферы, вегетативной дисрегуляции выявлен у детей с трисомией по сравнению с детьми с мозаицизмом и транслокацией.

2. Установлена прямая пропорциональная связь нарушений когнитивного и интеллектуального развития с тяжестью коморбидного соматического состояния детей с синдромом Дауна (ВПС, эндокринопатия, потеря слуха и др.).

3. Изучение биоэлектрической активности мозга по данным ЭЭГ выявило патологические изменения в виде снижения индекса альфа-активности (<25%), тета- и дельта-индекса (35–40% и выше) у 57 (79,2 % случаев) из 72 детей с синдромом Дауна, а также патологические острые волны, у 9 (15,8%) из этих детей в виде генерализованных тонико-клонических эпилептических припадков. Судорожная активность преимущественно наблюдалась в группе детей с трисомиями ( $p < 0,05$ ).

4. Результаты шкал Стэнфорда-Бине и Векслера (WPPSI) показали менее грубые нарушения ( $42,22 \pm 6,43$  балла по шкале Стэнфорда-Бине,  $58,00 \pm 7,94$  балла по шкале Векслера) у детей, относящихся к группе мозаицизма, и выраженные расстройства ( $34,98 \pm 9,35$  балла по шкале Стэнфорда-Бине,  $36,38 \pm 11,28$  балла по шкале Векслера) у детей, относящихся к группе трисомии ( $p < 0,05$ ).

5. Улучшение психоречевой активности, увеличение словарного запаса у детей с синдромом Дауна, учебной программы «Forbrain» и «Нумикон» по улучшению когнитивных функций показали положительные результаты у всех членов группы (повышение когнитивной активности в среднем на 30,7%) ( $p < 0,05$ ).

**SCIENTIFIC COUNCIL No.DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 ON AWARD OF  
SCIENTIFIC DEGREES AT THE CENTER FOR DEVELOPMENT OF  
PROFESSIONAL QUALIFICATION OF MEDICAL WORKERS**

---

**TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

**SALIKHOVA SAODATKHON MUKHAMADKHANOVNA**

**CLINICAL-NEUROLOGICAL, NEUROPHYSIOLOGICAL AND  
CYTOGENETIC FEATURES OF CHILDREN WITH DOWN SYNDROME**

**14.00.13 – Neurology**

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

**TASHKENT – 2021**

**The theme of the doctoral (PhD) dissertation on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No.B2020.2.PhD/Tib1336.**

The doctoral (PhD) dissertation was carried out at Tashkent Pediatric Medical Institute.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at [www.tipme.uz](http://www.tipme.uz) and on the website of “ZiyoNet” Informational and Educational Portal at [www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz).

<b>Scientific supervisor:</b>	<b>Madjidova Yakuthon Nabievna,</b> Doctor of Medicine, Professor
<b>Official opponents:</b>	<b>Rakhimbaeva Gulnora Sattarovna,</b> Doctor of Medicine, Professor <b>Djurabekova Aziza Takhirovna,</b> Doctor of Medicine, Professor
<b>Leading organization:</b>	<b>Bukhara State Medical Institute</b>

The defence of the doctoral dissertation will be held on «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021, at \_\_\_ at the meeting of the Scientific Council No.DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 at the Center for Development of Professional Qualification of Medical Workers (Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007 Tashkent city. Tel./Fax: (+998) 71-268-17-44; e-mail: [info@tipme.uz](mailto:info@tipme.uz)).

The doctoral (PhD) dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of the Center for Development of Professional Qualification of Medical Workers (registered under No.\_\_\_\_) Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007 Tashkent city. Tel./Fax: (+998) 71-268-17-44.

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

(Registry record No. \_\_\_\_\_ dated «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021)

**Kh.A. Akilov,**  
Chairman of the Scientific Council on Award of  
Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

**N.N. Ubaydullaeva,**  
Scientific Secretary of the Scientific Council on  
Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine,  
Associate Professor

**B.G. Gafurov,**  
Chairman of the Scientific Seminar of the  
Scientific Council on Award of Scientific Degrees,  
Doctor of Medicine, Professor

## **INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)**

**The aim of the research** is to identify clinical, neurological, neurophysiological and cytogenetic features in children with Down syndrome and to improve treatment methods.

**The tasks of the research** are:

assessing the clinical and neurological characteristics of children with Down syndrome depending on the cytogenetic profile (trisomy, mosaicism, translocation);

identifying the features of the level of cognitive activity and intellectual development, as well as the influence of the comorbid background depending on the cytogenetic profile in children with Down syndrome;

assessing the neurophysiological characteristics of children with Down syndrome depending on the degree of impairment of the cognitive status and intellectual development;

assessing the level of intellectual development of children with Down syndrome using the Stanford-Binet and Wechsler scales (WPPSI) for children and analyzing the data using computer methods;

improving the non-drug treatment measures (Forbrain and Numicon methods) for children with Down syndrome.

**The object of the research** were 120 children from 3 to 12 years old with Down syndrome, registered at the Republican “Center for Screening of Mother and Child”, brought up in the non-government educational institution “Umnichka”, receiving treatment at the private clinic “ReaCentre” and Tashkent Regional Multidisciplinary Children’s Medical Center in 2019–2021 years. The control group consisted of 20 healthy children of the same age.

**The scientific novelty of the research** consists of the following:

For the first time a correlation has been established between the degree of impaired cognitive activity and intellectual development and the comorbid background directly related to the variants of the cytogenetic profile (trisomy, translocation and mosaicism) in children with Down syndrome;

Severe clinical and neurological changes have been revealed in the form of trisomy in relation to the forms of translocation and mosaicism;

The clinical effectiveness of the Stanford-Binet and Wechsler scales (WPPSI-IV) has been revealed for assessing the cognitive activity of children with Down syndrome;

The basic tactics of treating children with Down syndrome has been improved through the use of non-drug treatment (Forbrain and Numicon programs).

**Implementation of research results.** Based on the obtained scientific results on early diagnosis and correction of clinical, neurological, neurophysiological and cytogenetic changes in children with Down syndrome:

the methodological recommendation entitled “An algorithm for assessing the cognitive sphere of children with Down syndrome” was approved, which was developed on the basis of the results of scientific research on the early diagnosis of clinical and neurological changes in children with Down syndrome and

optimization of the assessment of cognitive activity (Certificate No.8n-z/201 of the Ministry of Health as of 23 June 2021). The neurological changes presented in this methodological recommendation have made it possible to determine the degree of mental and cognitive impairment according to data obtained using non-invasive methods of functional examination;

the methodological recommendation entitled “A method of non-drug treatment of the cognitive sphere in complex treatment of children with Down syndrome” was approved, which was developed on the basis of the results of scientific research on rehabilitation using modern methods of developing cognitive activity and speech in children with Down syndrome (Certificate No.8n-z/201 of the Ministry of Health as of 23 June 2021). The pedagogical program presented in this methodological recommendation has made it possible to improve the social adaptation and quality of life of children with Down syndrome.

The results of the scientific research on the clinical, neurological, neurophysiological and cytogenetic characteristics of children with Down syndrome have been introduced into practical healthcare, in particular into the 1st clinic of Samarkand State Medical Institute, the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics, as well as children’s multidisciplinary medical centers in Bukhara and Fergana regions (Certificate No.08-09/18070 of the Ministry of Health as of 22 November 2021). The introduction of the research results into clinical practice has made it possible to positively change the cognitive sphere of children with Down syndrome, timely eliminate the development of neurological changes, improve the adaptation of the child to social life and increase the quality of life.

**Publication of the research results.** On the theme of the dissertation a total of 25 scientific works including 2 methodological recommendations were published. Of these, 7 scientific articles were published in the journals recommended by the Supreme Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publishing the main scientific results of doctoral dissertations, including 5 articles in republican and 2 articles in foreign journals.

**The structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, 5 chapters, conclusions, practical recommendations and a list of references, the main text is 113 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (Часть II; Part I)**

1. Маджидова Я.Н., Салихова С.М. Клинико-неврологические особенности детей с синдромом Дауна // Педиатрия. – Ташкент, 2019, №3. – С. 265–270. (14.00.00.№16).

2. Маджидова Я.Н., Салихова С.М. Неврологические и цитогенетические особенности детей с синдромом Дауна // Назарий ва клиник тиббиёт журнали, Ташкент 2019, №5 – С.156–158. (14.00.00.№3).

3. Madjidova Ya.N., Salikhova S.M. Possible pathogenetic mechanisms of progression and the occurrence of intellectual and cognitive impairment in patients with Down syndrome // International Journal of Psychosocial and Rehabilitation. – 2020, Vol.24, sp. 1. – pp. 789–793. (Scopus).

4. Salikhova S.M., Madjidova Ya.N., Salikhova K.Sh. Using the Numicon program and evaluating intellectual development in children with Down syndrome // International Journal of Brain and Cognitive Sciences, 2020. – №9(2). – pp. 25–28. (Cross Ref; Index Copernicus).

5. Салихова С.М., Маджидова Я.Н. Оценка интеллектуальной и когнитивной сферы у детей с синдромом Дауна // Назарий ва клиник тиббиёт журнали. – Ташкент, 2020. – №2. – С. 117–120. (14.00.00.№3).

6. Салихова С.М., Маджидова Я.Н. Характеристика неврологических состояний детей с синдромом Дауна // Неврология. – Ташкент, 2020. – №4(84). – С. 24. (14.00.00.№4).

7. Салихова С.М., Маджидова Я.Н., Босимов М.Ш., Каримова Н.А. Нарушения речи и слуха у детей с синдромом Дауна // Педиатрия. – Ташкент, 2021. – №1. – С. 77–83. (14.00.00.№16).

8. Салихова С.М., Маджидова Я.Н. Исследование состояния нервной системы у детей с синдромом Дауна // Журнал неврологии и нейрохирургических исследований. – Бухара, 2021. – Sp. 1. – С. 256–259. (Impact factor: 5.682).

9. Salikhova S.M., Madjidova Ya.N. Clinical and neurological changes in children with Down syndrome based on the cytogenetic profile. International journal of medical science and clinical research studies. Vol.1. No.7. September 2021. – pp. 197–200. (Impact Factor: 5.276).

**II бўлим (Часть II; Part II)**

10. Салихова С.М. Показатель нейроспецифической енолазы у детей с вторичной генерализованной эпилепсией // Научно-практический журнал для врачей. Медицина: теория и практика, т. 4. – Санкт-Петербург, 2019. – 490 с.

11. Madjidova Ya.N., Salikhova S.M. Neurological and cardiovascular changes in children with Down syndrome // Неврология. – Ташкент, 2019. – №4(80). – С. 161. (14.00.00.№4).

12. Салихова С.М., Маджидова Я.Н. Цитогенетические особенности детей с синдромом Дауна // Неврология. – Ташкент, 2019, №4 (80). – С. 161. (14.00.00.№4).

13. Салихова С.М., Маджидова Я.Н. Интеллектуальное развитие у детей с синдромом Дауна // Педиатрия. – Ташкент, 2019. – С. 73. (14.00.00.№16).

14. Salikhova S.M. Speech disorders in children with Down syndrome // Excellence in Pediatrics, Copenhagen 2019, 11th edition. ID199: – p. 113.

15. Salikhova S.M. Assessment of intelligence and some possible problems in children with trisomy 21 // Фан, тиббиёт ва инновациялар. – Tashkent, 2020. – pp. 249–251. (14.00.00).

16. Салихова С.М. Даун синдромли болаларда Нумикон дастурини қўллаш // “Ўзбекистонда илмий-амалий тадқиқотлар” мавзусидаги Республика 17-қўп тармоқли илмий-масофавий онлайн конференция материаллари. 18-қисм. – Тошкент, 2020 (июнь). – 77–78 бетлар. (14.00.00).

17. Салихова С.М., Маджидова Я.Н. Нейрофизиологические особенности детей с синдромом Дауна // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2020, №4, т. 65. – С. 271 (Scopus) ISSN: 2500-2228 (14.00.00.№122).

18. Салихова С.М. Обучение детей с синдромом Дауна с помощью программы «Нумикон» // Педиатрия, 2020, 24–25 ноября. – С. 44. (14.00.00.№16).

19. Салихова С.М., Маджидова Я.Н. Применение шкалы Стэнфорда-Бине для оценки интеллектуальной и когнитивной сферы у детей с синдромом Дауна // Неврология. – Ташкент, 2020. №4 (84). –С. 154. (14.00.00.№4).

20. Салихова С.М., Маджидова Я.Н. Особенности клинико-неврологического и нейропсихологического статуса у детей с синдромом Дауна // Наука и образование: Актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине. – Ташкент, 2021. – С. 57–59. (14.00.00).

21. Салихова С.М., Маджидова Я.Н., Каримова З.Х. Алгоритм оценки когнитивной сферы детей с синдромом Дауна // Методические рекомендации. – Ташкент, 20 апреля 2021 г. – С. 24.

22. Салихова С.М., Маджидова Я.Н. Способ немедикаментозной коррекции когнитивной сферы детей с синдромом Дауна в комплексном лечении // Методические рекомендации. – Ташкент, 20 апреля 2021 г. – С. 16.

23. Салихова С.М., Маджидова Я.Н., Кадиров Р.Х. Оценка умственного развития детей по шкале Векслера (WPPSI-IV) // Агентство по интеллектуальной собственности при Министерстве юстиции Республики Узбекистан. DGU 2021 0910.

24. Салихова С.М., Маджидова Я.Н., Кадиров Р.Х. Оценка умственного развития детей по шкале Стэнфорда-Бине // Агентство по интеллектуальной собственности при Министерстве юстиции Республики Узбекистан. DGU 2021 0909.

25. Маджидова Я.Н., Салихова С.М., Зияходжаева Л.У., Босимов М. Ш., Бобониязов К.К., Салиев А.Р. Способ определения показателей электро-



физиологической картины слуха у детей с синдромом Дауна // Агентство по интеллектуальной собственности при Министерстве юстиции Республики Узбекистан. DGU 2021 0912.

