

ПРИМЕНЕНИЕ БИОАКУСТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПРИ АУТИЗМЕ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ОГРАНИЧЕНИЯ

Г.В. Кузьмич¹, К.В. Константинов²

¹ ГБУЗ «НПЦ ПЗДП им. Г.Е. Сухаревой», Москва, Россия

² ООО «НИО Клиника биоакустической коррекции», Санкт-Петербург, Россия

THE USE OF BIOACOUSTIC CORRECTION IN AUTISM: EFFECTIVENESS AND LIMITATIONS

G.V. Kuzmich¹, K.V. Konstantinov²

¹ Moscow State Budgetary Health Care Institution «Scientific and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents named after G.E. Sukhareva of Moscow Health Department», Moscow, Russia

² Limited Liability Company «Research Association Clinic of bioacoustic correction», Saint Petersburg, Russia

РЕЗЮМЕ

Применение медицинских вмешательств при аутизме сталкивается с проблемой клинической и этиологической разнородности расстройств аутистического спектра. В настоящее время нет ни одного метода лечения с доказанной эффективностью у всех пациентов с аутизмом, кроме комплексных поведенческих и развивающих вмешательств. При этом влияние отдельных методик на конкретные симптомы у определённых групп пациентов может быть эффективным, что в комплексном лечении может приводить к общему снижению аутистической симптоматики.

Цель данного исследования заключалась в оценке эффективности и переносимости, поиске конкретных клинических мишеней применения метода биоакустической коррекции (БАК) в комплексной терапии в группе детей с несиндромальным, непсихотическим, низкофункциональным аутизмом.

Вывод. Применение биоакустической коррекции показало достаточную эффективность при сравнении с группой контроля. Методика является перспективным направлением в комплексной реабилитации детей с расстройствами аутистического спектра, но в то же время требует дифференцированного и взвешенного подхода с учетом клинической и этиологической гетерогенности аутизма.

Ключевые слова: аутизм, расстройства аутистического спектра, биоакустическая коррекция, НМДА-рецептор.

SUMMARY

The use of medical interventions in autism faces the problem of clinical and etiological heterogeneity of autism spectrum disorders. Currently, there is no treatment method with proven effectiveness in all patients with autism, except for complex behavioral and developmental interventions. At the same time, the influence of individual techniques on specific symptoms in certain groups of patients can be effective, which in complex treatment can lead to an overall decrease in autistic symptoms.

The purpose of this study was to evaluate the effectiveness and tolerability, to search for specific clinical targets for the use of the bioacoustic correction (BAC) method in complex therapy in a group of children with nonsyndromic, non-psychotic, low-functioning autism.

Conclusion. The use of bioacoustic correction showed sufficient effectiveness when compared with the control group. The technique is a promising direction in the comprehensive rehabilitation of children with autistic disorders.

Key words: autism, autism spectrum disorders, bioacoustic correction, NMDA receptor.

Расстройства аутистического спектра (РАС) – нарушение психического развития, характеризующееся качественными отклонениями в социальном взаимодействии и коммуникации, а также ограниченными, стереотипными, повторяющимися паттернами поведения, интересов или действий [9]. В большинстве случаев развитие является аномальным с раннего детства. Клиническая симптоматика становится заметной с полутора лет, когда у ребенка активно развиваются навы-

ки коммуникации, и наиболее ярко проявляется к трем годам.

Диагностика аутизма основывается исключительно на данных анамнеза и клинического наблюдения. Помимо диагностических критериев МКБ-10 и DSM-5 [7], наиболее используемыми инструментами, входящими в так называемый «золотой стандарт» диагностики, являются ADI-R (Autism Diagnostic Inventory – Revised – структурированное диагностическое интервью) и

ADOS-2 (Autism Diagnostic Observation Schedule – полуструктурированное диагностическое наблюдение за текущими симптомами аутизма) [20].

Так как основными клиническими проявлениями являются нарушения психического развития, а диагностическими критериями являются данные психологического тестирования (наблюдения), то основными лечебными стратегиями являются различные комплексные методики педагогической коррекции: образовательные практики, развивающие терапии и поведенческие вмешательства. Наиболее распространенными примерами комплексной терапии являются Прикладной анализ поведения (Applied behavior analysis), TEACCH (Treatment and Education of Autistic and Related Communication Handicapped Children) и ESDM (Early Start Denver Model) [20].

РАС представляют собой крайне гетерогенную группу заболеваний со схожими проявлениями нарушений психического развития. Аутистическое расстройство может быть одним из проявлений различных генетических синдромов при раннем органическом поражении ЦНС, следствием младенческой эпилептической энцефалопатии, а также самостоятельным, как правило, генетически обусловленным, заболеванием в рамках врожденной незрелости мозга или эндогенного психического заболевания. В последнее время появляется все больше сведений о генетической природе аутизма. Исследования на монозиготных близнецах и изучение семейных историй показали значительный вклад генетического фактора в проявление аутизма с наследуемостью в диапазоне от 40 до 90% [13, 18, 5]. В настоящее время более ста генов и геномных областей связывают с аутизмом [23, 27, 28].

РАС могут быть одним из проявлений синдромально-го заболевания. Вклад каждого из синдромов в общий пул аутизма, как правило, не превышает 1-2% (Мартина – Белл, Ангельмана / Прадера – Вилли, Туберозный склероз, Смита – Магениса, Ретта, Дауна, Ди Джорджи, Фелан – МакДермид и многие другие) [14, 22]. Важно, что при синдромах, так или иначе ассоциированных с РАС, аутистические нарушения не являются облигатным признаком (встречаются в 20–90%) и часто не являются ведущим проявлением заболевания [26]. Также одной из причин РАС могут быть однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в определенных генах [10]. Известные синдромы составляют примерно 10–25% от всей группы РАС [19]. По мере проведения популяционных исследований, роста распространенности РАС и выявления новых генетических причин, вклад генетики в РАС увеличивается до 35–45%, а доля каждого из синдромов снижается [30].

Кроме конкретных генетических заболеваний, одной из возможных причин развития РАС можно выделить расстройство сенсорной обработки (PCO) или Sensory processing disorder [11]. Это состояние, при котором мультисенсорные входные данные не обрабатываются должным образом для обеспечения адекватного ответа на изменения среды. Данное расстройство часто присутствует при аутизме, но в настоящее время не признается психическим расстройством в основных классификаторах (МКБ-10 и DSM-5). Однако различные методики сенсорной интеграции широко применяют-

ся как за рубежом (методика Ayres sensory integration), так и в нашей стране (сенсомоторная коррекция). В последнее время появляется все больше данных в поддержку доказательности эффективности сенсорной интеграции при аутизме, включая крупные систематические обзоры [29].

Одним из камней преткновения современной детской психиатрии является разделение пациентов с РАС и детской шизофренией (ДШ). Советская психиатрическая школа рассматривает ранний детский аутизм как континуум генетических заболеваний, конституциональных состояний (синдром Аспергера) и эндогенных (психотических) заболеваний с преобладанием последних, составляющих 61% от количества всех пациентов с аутизмом [4]. Официальная западная психиатрия отходит от концепции ДШ и в целом рассматривает РАС у детей как нарушения психологического развития, не обусловленные эндогенными (аффективными или психотическими) заболеваниями. Но и в современной западной литературе имеется много исследований, подтверждающих, что за маской РАС у детей могут скрываться эндогенные психические заболевания (или заболевания шизофренического спектра). Зарубежные исследователи даже предлагают выделение отдельного синдрома в группе детей с РАС, под маской которых протекает детская шизофрения – синдром Пассерелла. Авторы утверждают, что подобная дифференциальная диагностика позволит более раннее и оправданное применение специфической психофармакотерапии [17]. Опыт работы крупных российских психиатрических стационаров также показывает, что применение психофармакотерапии часто эффективно у детей с РАС не только при наличии агрессивного поведения [1, 7].

В настоящее время не существует убедительных доказательств эффективности каких-либо методик лечения аутистических расстройств, кроме комплексных поведенческих и развивающих вмешательств (терапий) [20]. При этом около $\frac{3}{4}$ детей с РАС получают хотя бы одну альтернативную терапию и в большинстве случаев отмечают положительные изменения [8]. В подавляющем большинстве случаев любые медицинские вмешательства носят характер дополнительных, цель которых – воздействие на сопутствующие симптомы, часто встречающиеся при аутистических расстройствах: агрессивное поведение, нарушения сна, дисфункция желудочно-кишечного тракта, эпилепсия, аффективные нарушения и многие другие [16, 20].

Все изложенное выше показывает, что для исследования эффективности каких-либо медицинских вмешательств у детей с РАС необходимо разделение этой клинически и этиологически разнородной группы на кластеры или более мелкие подгруппы. Любая попытка оценить эффективность конкретного метода медицинского вмешательства или альтернативной терапии сразу у всех пациентов с РАС, вне зависимости от клинической картины и возраста, будет дискредитировать метод. Так, исследователи эффективности сенсорной интеграции при проведении метаанализа указывают на необходимость тщательной диагностики наличия нарушений сенсорной обработки у детей с РАС, прежде чем рекомендовать применение данной методики [33]. Также и проведение антипсихотической терапии

будет эффективно далеко не у всех детей с РАС, а только в небольшой группе при наличии соответствующей симптоматики. Также целью медицинских и других альтернативных вмешательств является улучшение таких функций психики, как внимание, память и работоспособность, что косвенно влияет на увеличение продуктивности коррекционно-развивающих мероприятий и, соответственно, лучшей динамики аутистических симптомов.

Одним из направлений альтернативного вмешательства являются методики, использующие акустическое воздействие. Но, в отличие от известных методик аудиогенной стимуляции, в методе БАК предъявление звуков скоррелировано с текущими биопотенциалами головного мозга. Технологической основой такой скоррелированности является биологическая обратная связь. Однако в методе БАК перед пациентом не ставится задача произвольной регуляции параметров ЭЭГ. Очевидно, что в условиях определенного дефицита когнитивных функций задача когнитивной саморегуляции может быть невыполнимой. В основе терапевтического применения метода БАК заложены принципы произвольной саморегуляции [2]. Терапевтический эффект достигается за счет синхронизации сенсорного воздействия с эндогенными нейродинамическими процессами, что способствует реализации адаптивной нейропластичности и, таким образом, обеспечивает восстановление процессов созревания структур мозга, а также включение морфофункциональных компенсаторных механизмов.

Методика БАК успешно применяется в нейропедиатрии при различных патологических состояниях, включая задержки психического и речевого развития, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, тики [2, 6].

В настоящем исследовании эффективности БАК выбрана узкая терапевтическая группа детей с несиндромальными, непсихотическими и низкофункциональными формами РАС в возрасте от 3,5 до 5,5 лет, что отображается в критериях включения/исключения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследование проводилось в течение 2018–2021 гг. на базе НИО Клиники биоакустической коррекции и НПЦ ПЗДП им. Г.Е. Сухаревой. Критерии включения в обследование:

- возраст от 3,5 до 5,5 лет;
- наличие установленного диагноза «Аутизм» или «РАС», подтверждённого заключением психиатра и данными Плана диагностического обследования при аутизме (ADOS-2);
- речевой статус, соответствующий 1-му модулю ADOS-2: от полного отсутствия речи до произнесения отдельных слов (при отсутствии фразовой речи);
- отсутствие принимаемой нейролептической терапии с антипсихотическим действием (галоперидол, перфеназин, рисперидон, арипипразол и другие).

Критерии исключения:

- признаки синдромальных заболеваний (микро- и макроцефалия, стигмы дизэмбриогенеза, наличие установленных генетических заболеваний);
- серьезная перинатальная патология (наличие при-

знаков церебральной ишемии, сохраняющихся на протяжении всего 1-го года жизни, по данным НСГ, или ишемически-геморрагического поражения ЦНС, кроме ВЖК 1-й степени), и/или черепно-мозговые травмы на первом году жизни;

- наличие эпилептиформной активности на рутинной ЭЭГ;
- наличие в анамнезе эпилепсии, неонатальных и фебрильных судорог.

Динамическое наблюдение проводилось в течение 1–1,5 года. За весь период наблюдения каждому пациенту трижды было проведено комплексное обследование: в начале периода наблюдения, в середине и в конце. Интервал между обследованиями составил от 4 до 8 месяцев. Комплексное обследование включало в себя консультацию врача-психиатра с оценкой психического статуса по рейтинговой шкале аутизма у детей (Childhood Autism Rating Scale – CARS) и учетом прочих внешних факторов (получаемые лекарственные препараты, объем коррекционно-развивающей помощи, соматические заболевания); оценку состояния детей по данным заполняемых родителями опросников – Опросник расстройств аутистического спектра (Checklist for autism spectrum disorders – CASD) и шкала оценки лечения аутизма (Autism Treatment Evaluation Checklist – АТЕС); проведение компьютерной электроэнцефалографии (ЭЭГ). ЭЭГ-обследование в состоянии пассивного бодрствования с применением международной системы наложения электродов «10–20», с проведением стандартных провокационных проб (открытие и закрытие глаз, фотостимуляция; гипervентиляция с учетом психического статуса не проводилась).

Были сформированы две группы пациентов. Пациентам первой группы (группа БАК) были проведены два курса биоакустической коррекции с интервалом 4–8 месяцев. Курс БАК включал в себя 12 процедур с интервалом между процедурами 2–3 дня; параметры звучания зависели от клинического состояния пациентов. Чаще применялись мажорные варианты (вокал-мажор или инструментал-мажор). Комплексное обследование в данной группе проводилось перед первым курсом БАК, перед вторым курсом БАК и через 4–8 месяцев после второго курса БАК.

Пациентам второй группы процедура БАК не проводилась (группа контроля). Комплексное обследование так же, как и пациентам из группы БАК, проводилось с интервалом от 4 до 8 месяцев.

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

По всем основным параметрам группы пациентов в целом были сопоставимы, по шкалам CARS и АТЕС отмечается несколько большая тяжесть аутистических проявлений. Учитывая, что дети были в разных возрастных группах, а также имели разный речевой статус (от отсутствия речи до произнесения отдельных слов), учитывался сравнительный балл ADOS-2 (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика пациентов

Группы	Средний возраст (лет)	ADOS-2 Сравнительный балл	CARS Средний балл	АТЕС Средний балл	CASD Средний балл
Группа БАК	4,3±0,5	7,4±1,3	41,8±4,0	80,2±21,3	22,4±2,7
Группа контроля	4,0±0,6	7,3±1,5	40,3±3,5	77,3±15,4	23,1±4,1

С учетом критериев включения (1-й модуль ADOS-2), все дети были с выраженной задержкой речевого развития, которая преимущественно соответствовала общему недоразвитию речи 1-го уровня (ОНР-1). В группе БАК у 10 из 12 детей (83%) в регулярно используемой экспрессивной речи было не более 5 слов. В группе контроля аналогичный уровень экспрессивной речи отмечался у 9 из 12 детей (75%).

Все параметры за время динамического наблюдения в группах, включая время от первого до последнего обследования и соматические заболевания, были сопоставимы. Все пациенты получали коррекционно-развивающую помощь, включающую задания с дефектологом, логопедом и нейропсихологом в сопоставимых объемах. В обеих группах часть пациентов получила специализированную при аутизме помощь в рамках прикладного анализа поведения: 4 пациента в группе БАК и 5 пациентов в группе контроля.

Таблица 2

Результаты исследования

Шкалы	Группа контроля			Группа БАК		
	Первое обследование	Через 5–6 мес.	Через год	Первое обследование	Через 5–6 мес.	Через год
CARS	40,3±3,5	37,6±4,3	35,5±4,0	41,8±4,0	37,5±3,9	35,3±4,3
АТЕС	77,3±15,4	66,9±11,6	59,8±8,0	80,2±21,3	65,8±20,0	54,4*±19,3
CASD	23,1±4,1	21,3±4,1	19,7±3,9	22,4±2,7	17,9±3,8	15,3*±3,4

Примечание: * – $p < 0,05$.

Для выявления наиболее чувствительных для данной методики областей РАС был проведен подробный анализ субтестов в каждой шкале.

Шкала CARS (рис. 1). В группе контроля отмечается преобладание улучшений по таким субтестам, как «Подражание», «Использование объектов», «Адаптация к переменам», «Зрительная реакция» и «Вербальная коммуникация». Средний балл положительной динамики = 0,5. Отсутствовала положительная динамика по двум субтестам: «Сенсорные реакции и их использование» и «Страх и беспокойство».

В группе БАК преобладание улучшений по субтестам: «Коммуникация», «Подражание», «Использование объектов», «Страх и беспокойство» и «Степень активности». Средний балл положительной динамики 0,6 и 0,65. Меньше всего положительных изменений в субтестах «Эмоциональная реакция» и «Слуховая реакция» (средний балл 0,25).

В группе БАК два пациента отказались от участия в исследовании по причине обострения аутистической симптоматики после первого курса биоакустической коррекции. Подробный анализ данных случаев будет приведен в результатах и обсуждении. Для оценки результатов БАК были доступны 10 пациентов.

Статистический анализ проводился с использованием статистических программ пакета SPSS 20.0. Для определения характеристик распределения использовался критерий Шапиро – Уилка. Для выявления статистических закономерностей использовался парный t-критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За время наблюдения в обеих группах отмечалась положительная динамика, так как все пациенты получали коррекционно-развивающую помощь (табл. 2).

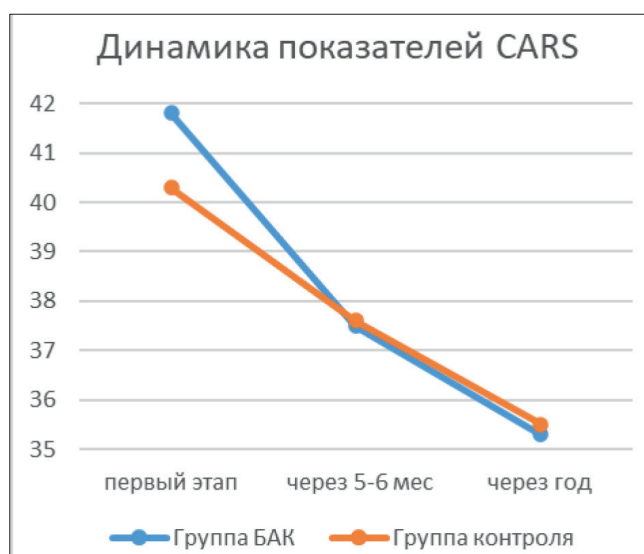


Рис. 1. Динамика показателей CARS. По оси абсцисс – этапы обследования. По оси ординат – баллы по шкале CARS

Шкала АТЕС (рис. 2). В группе контроля отмечается преобладание улучшений в группе субтестов «Сенсорные навыки – Познавательные способности» – средний балл положительной динамики 6,4. В прочих субшкалах примерно равные показатели: 3,4–4,2 балла.

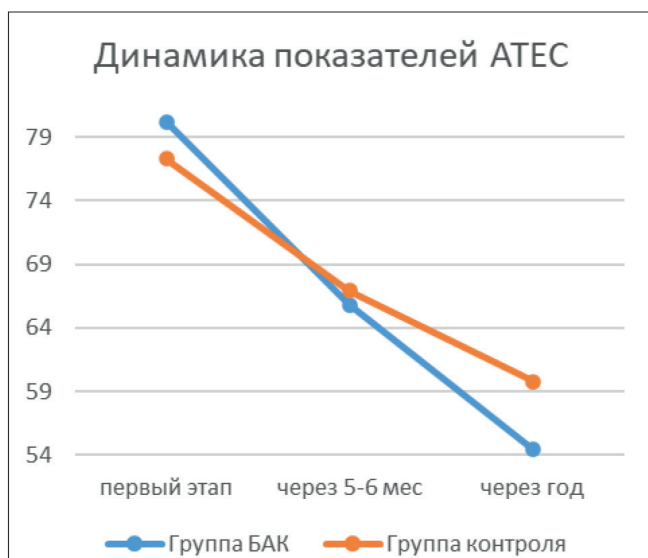


Рис. 2. Динамика показателей АТЕС. По оси абсцисс – этапы обследования. По оси ординат – баллы по шкале АТЕС

Шкала CASD (рис. 3). В обеих группах выявляется идентичная структура. Наибольшее улучшение получено в группе субтестов «Навязчивые действия». Далее по убыванию: «Нарушения телесной чувствительности», «Социальное взаимодействие», «Расстройства настроения» и «Общение и развитие». По всем субтестам в группе БАК отмечается заметное улучшение по отношению к группе контроля. Интересно, что в группе контроля отмечается отрицательная динамика по субтестам «Общение и развитие», что объясняется появлением заметной асинхронии развития, а также нетипичной (автономной) речи на фоне увеличения речевой активности.

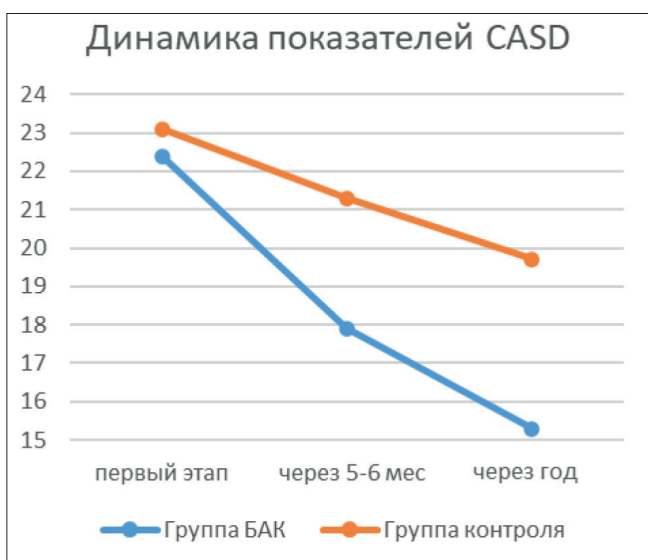


Рис. 3. Динамика показателей CASD. По оси абсцисс – этапы обследования. По оси ординат – баллы по шкале CASD

В группе БАК улучшения в равной степени преобладают в трех группах субтестов: «Социализация», «Сенсорные навыки – Познавательные способности» и «Здоровье – Физическое развитие – Поведение». В субтестах «Речь – Язык – коммуникативные навыки» и «Сенсорные навыки – Познавательные способности» положительная динамика в обеих группах без заметного отличия. При этом наибольшая разница положительных изменений в группе БАК при сравнении с группой контроля (более чем в 2 раза!) регистрируется в субтестах «Здоровье – Физическое развитие – Поведение», описывающих различные соматические проблемы у детей с РАС.

Отдельного внимания заслуживает анализ двух случаев отказа от участия в исследовании в группе БАК после первого курса реабилитации.

Пациент К., возраст на момент начала участия в исследовании 3 года 2 мес. В перинатальном анамнезе спонтанные преждевременные роды на 35 нед., церебральная ишемия 1 ст., билирубинемия 210 мкмоль/л. Психомоторное развитие с опережением темпов, с явлениями гипердинамического синдрома. До 1,5 лет мягкий аутистический преморбид (недостаточность социальных инициатив и привлекаемости в игровую кооперацию). В возрасте 1,5 лет аутистический регресс, ассоциированный с острой воспалительной поствакцинальной реакцией; далее выраженные нарушения работы ЖКТ, лактазная непереносимость. После введения диеты с положительной динамикой по функциям ЖКТ и гипердинамическому синдрому. В фармакологическом анамнезе только пантогам – нарастание нарушений поведения и расторможенности. В психическом статусе: сравнительный балл ADOS-2 – 8; поведение полевое с проявлениями гипердинамического и неврозоподобного синдромов. Был назначен курс БАК (инструментал-минор), без заметного положительного эффекта к окончанию курса. Через месяц после окончания курса БАК ухудшение поведения и сна, связанное с очередной попыткой приема ноотропных препаратов, отказ от участия в исследовании.

Пациент А., возраст на момент начала участия в исследовании 4 года 1 мес. Перинатально неотягощен. Психомоторное развитие по возрасту. Данные о коммуникативных навыках и социальных инициативах до 1,5 лет недостоверны. В 1,5 года спонтанный аутистический регресс. Далее развитие по аутистическому типу с выраженной асинхронией, яркими моторными и игровыми стереотипиями. В фармакологическом анамнезе фенибут – без заметного эффекта и нежелательных явлений. В 3 года курс БАК (вокал-мажор) – с выраженной отрицательной динамикой с 10-го сеанса (нарушения сна). В психическом статусе: сравнительный балл ADOS-2 – 7; выраженная асинхрония развития, автономность и стереотипность поведения; тождественность с яркими истериформными реакциями на попытки переключения внимания. Был назначен курс БАК (формантное с постепенным титрованием интенсивности). С середины курса отмечалось спонтанное обострение аутистической симптоматики, резкое нарастание автономной речи, появление кататоноподобного возбуждения, агрессии, нарушения сна. Вся описанная симптоматика позволяет подозревать эндогенный (шизотипический) характер аутистических нарушений, что возможно

было предполагать на основе данных анамнеза и осмотра, но было недостаточно данных для верификации этиологического диагноза и начала специфической терапии. После предложения терапии нейролептиками пациенты вышли из исследования.

Описанные клинические случаи демонстрируют, с одной стороны, необходимость достаточного комплаенса и объяснение возможных нежелательных явлений как проведения курса БАК, так и приема ноотропной терапии; с другой стороны, важность дифференциальной диагностики между психотическими и непсихотическими формами аутизма.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Биоакустическая коррекция как методика, в которой заложены принципы активизации естественных процессов произвольной саморегуляции и восстановительных функций организма, при большинстве нарушений психического развития зарекомендовала себя как эффективный и безопасный метод [2, 6]. Однако клиническая и этиологическая гетерогенность РАС ставит перед исследователями любых медицинских вмешательств вопрос дифференциального диагноза, разделения детей с аутизмом на подгруппы и взвешенного подхода к назначению им того или иного метода терапии. То, что может быть эффективно у пациентов одной подгруппы РАС, будет неэффективно или даже нежелательно в другой подгруппе, так как чревато ухудшением состояния. Попытки разделения пациентов РАС на группы давно ведется в научном сообществе. Так, коллектив исследователей из Гарвардского университета при анализе большой группы детей с РАС ($n=4927$) смог выделить три небольшие кластера, объединяющие пациентов с несколькими симптомами: дети с эпилептическими приступами и нарушением интеллекта; дети с гастроинтестинальными проблемами, нарушением слухового восприятия и инфекционными заболеваниями; дети с психиатрическими нарушениями [15].

В этой связи отметим, что согласно литературе, нарушения психического развития, РАС в основном связаны с нарушениями в структуре, функциях или формировании синапсов [5, 25, 32], в значительной мере с дисфункцией глутаматных синапсов и, соответственно, НМДА-рецепторов [21, 12, 34]. Отмечается, что эти нарушения затрагивают структуры «социального мозга» и системы зеркальных нейронов [3]. Таким образом, разделение пациентов с аутизмом на подгруппы и, соответственно, включение различных терапевтических методик может быть обусловлено конкретными особенностями нарушений синаптической и, в частности, глутаматергической передачи.

Синаптическая передача сигналов, осуществляемая за счет глутаматных НМДА-рецепторов, играет важную роль в развитии центральной нервной системы. Экспрессия разных субъединиц НМДА-рецепторов в разные периоды онтогенеза обеспечивает необходимую для развивающегося мозга метапластичность (пластичность нейропластичности): от высоких уровней синаптической изменчивости по мере формирования и совершенствования нейросетевых соединений к относительной стабильности нейросетей взрослого мозга [21]. Дефектное проведение сигналов через НМДА-

рецепторы затрагивает процессы метапластичности, влияет на траекторию развития мозга и, следовательно, является фактором, обуславливающим соответствующую симптоматику. В норме через НМДА-рецепторы осуществляется регуляция проницаемости нейронных мембран для входящих ионов Ca^{2+} , концентрация которых обеспечивает баланс процессов долговременной постсинаптической потенциации и депрессии. Таким образом, регуляция функционирования НМДА-рецепторов является важным аспектом процессов нейропластичности. В этом случае модуляция функций или обеспечение условий функционирования НМДА-рецептора может быть эффективной терапевтической стратегией патологий развития нервной системы, о чем высказываются мнения в литературных источниках [21]. Метод БАК может выступать в роли такого модулирующего агента.

Известно, что НМДА-рецепторы являются детекторами совпадений, которые требуют одновременного пресинаптического высвобождения медиатора и постсинаптической деполяризации [24, 31]. Необходимость синхронизации двух видов активности (пре- и постсинаптической) наглядно проявляется при различных формах обучения, например, при выработке классического условного рефлекса, который может быть рассмотрен как акт нейропластичности. То есть сочетание во времени (синхронизация) определенных видов активности оказывает влияние на процессы синаптической пластичности. Воспроизведение условий синаптической пластичности, наблюдаемое при различных формах обучения, представляется адекватным подходом управления процессами нейропластичности в тех ситуациях, когда эти процессы оказались подавленными в результате воздействия различных патогенных факторов.

В методе БАК производится синхронизация текущей биоэлектрической активности мозга с акустическими стимулами. В условиях временной скоррелированности внешнего сенсорного потока с эндогенной нейронной активностью, выраженной в электроэнцефалограмме, может осуществляться модуляция глутаматных НМДА-комплексов, что способно компенсировать нарушения адаптивной нейропластичности и содействовать восстановлению функций ЦНС. Например, искажение конформации некоторых субъединиц НМДА-рецептора, обусловленное полиморфизмом семейства GRIN генов, в ряде случаев нарушает взаимодействия глутамата и глицина с соответствующими сайтами, уменьшает время дезактивации, снижает вероятность открывания рецептора. Эти и другие варианты дисфункции НМДА-рецепторов затрудняют реализацию синаптической пластичности и в целом функционирование нейросетей. В литературе приводятся данные и высказывается предположение о том, что усиление функции НМДА-рецептора фармакологическими модуляторами может быть полезной терапевтической стратегией [35]. В методе БАК компенсация дисфункции может достигаться за счет совпадения во времени активации пре- и постсинапса. Учитывая то, что срабатывание рецептора зависит от синхронизации пре- и постсинаптической активности, в методе БАК реализуются условия, облегчающие функционирование рецептора.

В настоящем исследовании впервые проанализирована эффективность применения БАК при аутизме. Применение БАК в группе детей с несиндромальным, непсихотическим и низкофункциональным РАС как дополнительного метода лечения на фоне проводимой психолого-педагогической реабилитации показало достаточную эффективность, свидетельствующую о возможности включения метода в программу реабилитации. Анализ отдельных субтестов показывает основные области клинического применения БАК в данной группе детей с РАС: уменьшение выраженности сопутствующих аутизму соматических проблем, часто значительно усугубляющих коммуникативные нарушения и моторные стереотипии; а также некоторую гармонизацию со снижением выраженности асинхронии психического развития и риска нарастания автономности речи при увеличении речевой активности. Наряду с этим применение БАК при отдельных формах аутизма может быть сопряжено с риском обострения аутистической симптоматики. Опыт работы в Клинике биоакустической коррекции показывает, что применение метода возможно и при эндогенных вариантах аутизма, но при этом параметры процедур существенно отличаются. В отдельных случаях целесообразно назначать БАК только на фоне приема психофармакотерапии.

Таким образом, применение методики биоакустической коррекции является перспективным направлением в комплексной реабилитации детей с расстройствами аутистического спектра, но в то же время требует дифференцированного и взвешенного подхода с учетом клинической и этиологической гетерогенности аутизма. Наряду с этим применение биоакустической коррекции в разных группах детей с РАС требует дальнейших разносторонних исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа осуществлена при финансовой поддержке ООО «СинКор», Санкт-Петербург.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калинина М.А., Козловская Г.В., Голубева Н.И. Комплексное лечение расстройств аутистического спектра малыми дозами рисперидона и мемантина у детей // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2016. – № 1. – С. 25–29.
2. Колчева Ю.А., Константинов К.В., Скоромец А.П., Беникова Е.В. Применение метода биоакустической коррекции в нейропедиатрии: Методическое пособие. – СПб., 2018.
3. Луцкекина Е.А., Стрелец В.Б. Сравнительный анализ расстройств аутистического спектра и шизофрении в детском возрасте / Физиология человека. – 2020. – Том 46. – № 1. – С. 111–122.
4. Симашкова Н.В. Типология расстройств аутистического спектра. В кн.: Расстройства аутистического спектра у детей // под ред. Н.В. Симашковой. – М.: Авторская академия, 2013. – С. 39–66.
5. Трифонова Е.А., Хлебодарова Т.М., Груntenко Н.Е. Аутизм как проявление нарушения молекулярных механизмов регуляции развития и функций синапсов / Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2016. – № 6. – С. 959–967.
6. Трушина В.Н., Константинов К.В., Клименко В.М. Реабилитация детей с синдромом нарушения внимания и гиперактивностью на основе непроизвольной адаптивной саморегуляции с ЭЭГ-акустической обратной связью // Медицинский академический журнал. – 2007. – Т. 7. – № 3. – С. 70–78.
7. Чижова Т.Н., Малинина Е.В., Забозлаева И.В., Патракова А.А. Оценка эффективности и безопасности применения атипичных нейролептиков у детей // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2017. – Т. 3; 16(1). – С. 72–76.
8. Akins RS, Krakowiak P, Angkustsiri K, Hertz, Picciotto I, Hansen RL. Utilization patterns of conventional and complementary/alternative treatments in children with autism spectrum disorders and developmental disabilities in a population-based study. *J Dev Behav Pediatr.* 2014; 35(1):1–10.
9. DSM-5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
10. Bourgeron T. Current knowledge on the genetics of autism and propositions for future research. *C R Biol.* 2016; Jul-Aug; 339(7-8): 300-7.
11. Camarata S, Miller LJ, Wallace MT. Evaluating Sensory Integration/Sensory Processing Treatment: Issues and Analysis. *Front Integr Neurosci.* 2020; Nov 26; 14: 556660.
12. Chen W.S., Bear M.F. Activity-dependent regulation of NR2B translation contributes to metaplasticity in mouse visual cortex. *Neuropharmacology.* 2006. 52 (1):200–214.
13. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat. Genet.* 2013; Sep;45(9):984-94.
14. DiGuiseppi C. et al. Screening for autism spectrum disorders in children with Down syndrome: population prevalence and screening test characteristics // *Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP.* 2010, T. 31, № 3, P. 181.12.
15. Doshi-Velez F, Ge Y, Kohane I. Comorbidity clusters in autism spectrum disorders: an electronic health record time-series analysis. *Pediatrics.* 2014; Jan;133(1): e54-63. doi: 10.1542/peds.2013-0819. Epub 2013 Dec 9. PMID: 24323995; PMCID: PMC3876178.
16. Frye, R. (2015). Metabolic and mitochondrial disorders associated with epilepsy in children with autism spectrum disorder. *Epilepsy & Behavior,* 47, P. 147–157.
17. Galli Carminati, G., Tagan, C., Zecca, G., & Carminati, F. Between Autistic Spectrum Disorder (ASD) and Childhood Onset Schizophrenia (COS): A proposal for a Passerella Syndrome. *Neuropsychiatry (London).* 2018; 8(4), 1239-1248.
18. Gaugler T. et al. Most genetic risk for autism resides with common variation. *Nat. Genet.* 2014; Aug;46(8):881-5.
19. Huguet G., Ey E., Bourgeron T. The genetic landscapes of autism spectrum disorders. *Annu. Rev. Genom. Hum. Genet.* 2013; 14:191–213.
20. Hyman SL, Levy SE, Myers SM; Council on children with disabilities, section on developmental and behavioral

pediatrics. Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2020; Jan;145(1).

21. Hansen K.B. et al. NMDA receptors in the central nervous system. *Methods Mol Biol*. 2017; 1677:1–80.

22. Ivanov H.Y. et al. Autism spectrum disorder – a complex genetic disorder // *Folia medica*. 2015, T. 57, № 1, P. 19-28.

23. Lord C. et al. Autism spectrum disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; Jan 16;6(1):5.

24. Lüscher C., Malenka R.C. NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD). *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012; Jun; 1;4(6): a005710.

25. Montanari M. et al. Autism Spectrum Disorder: Focus on Glutamatergic Neurotransmission. *Int J Mol Sci*. 2022; Apr; 23(7): 3861.

26. Robert C., Pasquier L., David D., Fradin M., Canitano R., Damaj L., Odent S., Tordjman S. Role of Genetics in the Etiology of Autistic Spectrum Disorder: Towards a Hierarchical Diagnostic Strategy. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(3): 618.

27. Sanders S.J. et al. Insights into autism spectrum disorder genomic architecture and biology from 71 risk loci. *Neuron*. 2015; Sep 23;87(6):1215-1233.

28. Satterstrom F.K. et al. Large-scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism. *Cell*. 2020; Feb 6;180(3):568-584.

29. Schaaf R.C., Dumont R.L., Arbesman M., May-Benson T.A. Efficacy of Occupational Therapy Using Ayres Sensory Integration®: A Systematic Review. *Am J Occup Ther*. 2018; Jan/Feb;72(1).

30. Schaefer G.B. Clinical genetic aspects of autism spectrum disorders. *Int. J. Mol. Sci*. 2016; 17:180.

31. Shai A.S. et al. Physiology of Layer 5 Pyramidal Neurons in Mouse Primary Visual Cortex: Coincidence Detection through Bursting. *PLoS Comput Biol*. 2015; Mar; 13;11(3): e1004090.

32. Singh S.K., Eroglu C. Neuroligins provide molecular links between syndromic and nonsyndromic autism. *Sci Signal*. 2013;6(283): re4.

33. Schoen S.A., Lane S.J., Mailloux Z. et al. A systematic review of ayres sensory integration intervention for children with autism. *Autism Res*. 2019;12(1):6-19.

34. Stocca G, Vicini S (1998) Increased contribution of NR2A subunit to synaptic NMDA receptors in developing rat cortical neurons. *J Physiol*. 507 (Pt 1):13–24.

35. Tang W. et al. Positive allosteric modulators that target NMDA receptors rectify loss-of-function GRIN variants associated with neurological and neuropsychiatric disorders. *Neuropharmacology*. 2020 Oct 15; 177: 108247.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Григорий Викторович Кузьмич – ст. науч. сотр.
119334, Москва, 5-й Донской проезд, д. 21А
Тел.: 8-909-691-04-05
E-mail: kuzmichgv@mail.ru

Константин Викторович Константинов – ст. науч. сотр.
197022, Санкт-Петербург, Каменноостровский проспект, д. 40А
Тел.: 8-911-237-47-81
E-mail: synhros@yandex.ru (**ответственный за переписку**).