

Н.В. Устинова^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 3}¹ Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация² Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой, Москва, Российская Федерация³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Роль педиатра в раннем определении риска развития, диагностике и медицинском сопровождении детей с расстройствами аутистического спектра

Контактная информация:

Устинова Наталья Вячеславовна, доктор медицинских наук, заведующая отделом социальной педиатрии и организации мультидисциплинарного сопровождения детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, e-mail: ust-doctor@mail.ru

Статья поступила: 31.01.2021, принята к печати: 26.04.2021

116

В статье обсуждаются современные представления об аутизме: подходы к классификации, распространенность, этиология и патогенез, клинические проявления и диагностика, сопутствующие медицинские состояния, подходы к раннему выявлению и медицинскому сопровождению детей с расстройствами аутистического спектра. Основной акцент сделан на информации, необходимой педиатрам в практической деятельности для оказания эффективной медицинской помощи детям с нарушениями психического развития.

Ключевые слова: аутизм, расстройства аутистического спектра, скрининг, мультидисциплинарная помощь

Для цитирования: Устинова Н.В., Намазова-Баранова Л.С. Роль педиатра в раннем определении риска развития, диагностике и медицинском сопровождении детей с расстройствами аутистического спектра. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(2):116–121. doi: 10.15690/vsp.v20i2.2255

ВВЕДЕНИЕ

Актуализация интереса к проблемам аутизма у детей определяется несколькими причинами. Среди наиболее очевидных — рост показателей распространенности расстройств аутистического спектра (РАС), новые возможности идентификации других нозологий, ассоциированных с аутизмом, и возросшая осведомленность

родительского сообщества. Хотя современные оценки распространенности аутизма (не менее 1% популяции) нуждаются в дополнительных уточнениях, выраженные медико-социальные последствия РАС предъявляют дополнительные требования к системе здравоохранения. Необходимость совершенствования медико-социальной помощи детям с РАС признается как лечеб-

Nataliya V. Ustinova^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 3}¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in «Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences», Moscow, Russian Federation² Scientific and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents n.a. G.E. Sukhareva, Moscow, Russian Federation³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Role of Pediatrician in Early Risk Evaluation, Diagnosis and Management of Children with Autism Spectrum Disorders

The article discusses recent ideas about autism: classification approaches, incidence, etiology and pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis, comorbid medical conditions, early detection approaches and medical care for children with autism spectrum disorders. The focus is on the information needed for pediatricians in their practice to provide effective medical care for children with neurodevelopmental disorders.

Key words: autism, autism spectrum disorders, screening, multidisciplinary care

For citation: Ustinova Nataliya V., Namazova-Baranova Leyla S. Role of Pediatrician in Early Risk Evaluation, Diagnosis and Management of Children with Autism Spectrum Disorders. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(2):116–121. doi: 10.15690/vsp.v20i2.2255

ным сообществом, так и общественными организациями родителей. Не умаляя важности образовательных и социальных услуг для этих пациентов и их семей, педиатрические аспекты остаются важнейшей составляющей в системе оказания медицинской помощи детям с РАС.

Классификация

С 1994 г. в большинстве стран мира действует Международная классификация болезней (МКБ) 10-го пересмотра [1]. В рубрике «Психические и поведенческие расстройства» МКБ-10 аутистические нарушения описываются в разделе «Общие (первазивные) расстройства психологического развития» (F84) и включают следующие клинические формы аутизма:

- F84.0 Детский аутизм (синдром Каннера)
- F84.1 Атипичный аутизм
- F84.2 Синдром Ретта
- F84.3 Другое дезинтегративное расстройство детского возраста
- F84.4 Гиперактивное расстройство, сочетающееся с умственной отсталостью и стереотипными движениями (умственная отсталость с двигательной расторможенностью и стереотипными движениями)
- F84.5 Синдром Аспергера
- F84.8 Другие общие расстройства развития
- F84.9 Общее расстройство развития неуточненное

Изменение подходов в классификации различных форм аутизма в грядущей МКБ-11 отражает трансформацию взглядов на это расстройство в течение последних 30 лет. Так, например, синдром Ретта оказался лишь одним из многочисленных генетических синдромов с возможной клиникой РАС. Поэтому внесение его в классификацию в виде отдельной нозологической формы аутизма признано нецелесообразным. Более того, рабочая группа экспертов по подготовке МКБ-11 пришла к выводу о недостаточной научной обоснованности разделения аутизма на существующие в МКБ-10 клинические подтипы [2]. Решение о введении спектральной диагностики аутизма было принято на основании представленных доказательств низкой воспроизводимости вышеуказанных диагнозов внутри раздела первазивных нарушений развития [3]. В МКБ-11, которая должна вступить в силу в 2022 г., различные проявления аутизма объединены в одну диагностическую категорию и представлены в виде континуума РАС.

Определение

К РАС относят гетерогенную группу нарушений нейроразвития, характеризующихся особенностями социального взаимодействия, дефицитом общения и ограниченным, стереотипным поведением [4]. Концепция спектра в новой классификации была предложена в связи с неоднородностью аутизма по типу и тяжести симптомов психических, неврологических и соматических расстройств.

Распространенность

Оценки распространенности РАС в детской популяции в последние три десятилетия неуклонно росли, достигнув значений 1–1,5% [5]. По данным ВОЗ, аутизм диагностируется у 1 из 160 детей [6]. Вместе с тем систематические обзоры свидетельствуют о высокой вариативности распространенности РАС [7]. Причины этого окончательно не установлены. Предполагается, что результаты исследований во многом определяются выбором диагностических инструментов, методов оценки и возможностями доступа к полноценному обследованию [8, 9]. Например, в экономически развитых странах показатели распро-

страненности достигают 1,7%, преимущественно по причине регистрации клинических форм без сопутствующей интеллектуальной недостаточности [10, 11]. В то же время во многих регионах мира, включая Африку, оценки распространенности либо недоступны, либо являются предварительными.

Этиология и патогенез

Многофакторная этиология РАС определяется спектром генетических, эпигенетических и средовых факторов, комбинация действий которых формирует множество поведенческих фенотипов. Применение новых технологий, таких, например, как хромосомный микроматричный анализ, у пациентов с надежно идентифицированным заболеванием привело к прогрессу в понимании генетики РАС и других нарушений нейроразвития, поскольку стала возможной портретная (фенотипическая) диагностика большинства микроделеционных и микродупликационных синдромов [12]. Достижения в области молекулярной биологии и скрининга с высокой пропускной способностью на основе сравнительной геномной гибридизации и методов секвенирования нового поколения позволили установить архитектуру различных генетических подтипов РАС [13].

В развитых странах около 10% людей с РАС уже имеют документированные генетические причины, наиболее известные из которых туберозный склероз, синдром Дауна, синдром хрупкой X-хромосомы, синдром Ретта [14–16]. Хотя проявления синдромов Дауна и Ретта могут соответствовать диагностическим критериям РАС, это отмечается не всегда. По этой причине эти генетические заболевания не могут автоматически рассматриваться как вторичные варианты аутизма.

Однако, несмотря на значительное число исследований, до настоящего времени не существует единой концепции патогенеза РАС. По общему мнению, аутизм является следствием патологического воздействия различных факторов, оказывающих множественное и разнобразное влияние на процесс развития нервной системы [17, 18]. Так, неполная конкордантность по РАС у монозиготных близнецов указывает на патогенетическое значение эпигенетических и средовых факторов [19].

Клинические проявления и диагностика

В развитых странах консультация генетика как часть этиологического клинического исследования рекомендуется всем семьям, в которых рождается ребенок с нарушением нейроразвития [4]. Комплексное обследование с учетом клинических, метаболических и геномных данных помогает в установлении надлежащего диагноза. Хотя первичная диагностика по-прежнему основывается на идентификации типовых поведенческих симптомов РАС.

Для наиболее распространенного клинического варианта РАС типичны нарушения взаимодействия с окружающими, снижение/особенности невербальных проявлений коммуникации (зрительного контакта, жестов), однообразное игровое поведение и отсутствие интереса к другим детям. Симптомы аутизма могут формироваться вследствие недостатка способности к имитации и адаптивной обработки информации в сенсорных модальностях, таких как зрение (жест) и слух (язык). В практической деятельности врачу-педиатру предлагается сосредоточить внимание на т.н. «красных флажках» аутизма [4]:

- ребенок не реагирует на имя (или редко реагирует);
- ведет себя как будто глухой;
- не улыбается другим людям (или редко улыбается);

- не использует указательный жест или другие выразительные жесты в возрасте 12 мес;
- нет лепета к 12 мес жизни, не использует отдельных слов к возрасту 18 мес;
- нет фразовой речи (сочетания двух и более слов) к 24 мес жизни;
- утрата социальных или коммуникативных навыков в любой момент жизни ребенка.

У большинства детей отдельные признаки отклонений в развитии можно заметить уже на первом году жизни. Например, ребенок не улыбается в 6-месячном возрасте, не повторяет звукосочетания и слоги за взрослым, не реагирует на голосовые интонации, не реагирует на голос мамы «комплексом оживления», нет ответной улыбки к 9 мес, не отзывается на обращение, обнаруживает дефицит коммуникативных жестов (указательного, движения головой «да» или «нет», не тянется ручками к близким, не машет ими в качестве приветствия к 12 мес жизни).

Примерно у 25% детей с РАС наблюдается регресс речевых или социальных навыков в возрасте от 18 до 24 мес [4], даже если до определенного момента их развитие не отклонялось от нормы. Такой нейробиологический подтип аутизма может быть обусловлен разными причинами. Одна из теорий предполагает генетически обусловленное нарушение регуляции транскрипции, обеспечивающей в норме уменьшение числа синапсов в нейрональных сетях (феномен *over-pruning*) [20]. По мере развития мозга ребенка происходит взрывной рост количества синапсов, связей, которые позволяют нейронам отправлять и получать сигналы. Но постепенно должно происходить сокращение количества этих синапсов, что позволяет различным областям мозга развивать определенные функции и не быть перегруженными стимулами. Предполагается, что у детей с аутизмом эти процессы нарушаются, что приводит к избытку синапсов (*over-pruning*), по крайней мере в некоторых отделах мозга.

Мониторинг и скрининг

В последнее десятилетие прогресс в понимании и раннем выявлении аутизма способствовал переходу от западающих терапевтических вмешательств к профилактике основных симптомов РАС в ранние чувствительные периоды, когда траектория развития нервной системы может быть наиболее успешно изменена [21, 22]. Ранние вмешательства для детей младшего возраста с РАС или с риском возникновения аутизма используют стратегии, основанные на фактических данных, для обучения и развития навыков. Эти подходы повышают способность к преодолению проблем, предотвращают или ослабляют эскалацию симптомов расстройства. В этой связи раннее выявление РАС и других нарушений нейроразвития является залогом успешной реабилитационной работы с ребенком и эффективной медицинской помощи.

Несмотря на различия в организации системы здравоохранения в разных странах, есть общее понимание того, что специалисты первичного звена могут и должны обеспечивать раннее выявление РАС. В нашей стране такими специалистами являются участковые врачи-педиатры. Однако раннее выявление (до двухлетнего возраста) остается сложной проблемой даже для стран с высоким уровнем медицинской помощи. Не существует лабораторных или инструментальных методов диагностики РАС. Аутистический спектр расстройств — сугубо поведенческий диагноз. Поэтому диагностика РАС может представлять трудности даже для профильного специалиста (психиатра). С целью обеспечения раннего выявления РАС педиатрическим службам предлагается

использовать стандартизированные формализованные инструменты скрининга для определения риска развития нарушений. Кроме этого, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, раннее выявление РАС и других нарушений развития требует включения мониторинга развития ребенка в рутинную практику медицинских служб [23]. В медицинских руководствах [4] указывается на важность проведения мониторинга развития и диагностического скрининга в комплексе с предоставлением в случае необходимости всесторонней медико-социальной помощи, включая семейное обучение и программы раннего развития.

Мониторинг развития — это процесс выявления детей с риском задержки развития. С этой целью может быть использован краткий список контрольных вопросов (чек-лист). Такой подход предполагает выявление опасений или беспокойства родителей, сбор анамнеза о характеристиках развития ребенка, осмотр и последующее наблюдение за состоянием ребенка, выявление факторов риска, документирование результатов. При выявлении в рамках мониторинга проблем требуется углубленное обследование.

Скрининг развития осуществляется с помощью формализованных стандартизированных опросников, на основании которых определяют риск аутизма, но окончательный диагноз может быть установлен только на приеме у врача-психиатра. Самым распространенным опросником для определения риска развития аутизма является M-CHAT-R/F (The Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised with Follow-Up). Это модифицированный перечень вопросов для выявления аутизма у детей в возрасте 16–30 мес с вопросами для последующего интервью (<https://mchatscreen.com>). Исследования показали высокую надежность этого инструмента для определения риска развития аутизма [24, 25]. Русскоязычная версия опросника (не валидизирована) распространяется через упомянутый выше интернет-сайт бесплатно.

Непростым является вопрос о том, в каком возрасте проводить мониторинг и скрининг развития и какие инструменты для этого использовать. При формировании таких программ необходимо принимать во внимание потенциальный вред, связанный с реакцией тревоги у родителей, затраты на проведение и дополнительную нагрузку на систему здравоохранения. В США, например, неоднократно подтверждалась эффективность системного мониторинга и скрининга развития, несмотря на усилия страховых компаний по сокращению количества мероприятий [26]. В настоящее время в соответствии с рекомендациями Американской академии педиатрии проводится скрининг развития в возрасте 6, 9, 12 и 24 мес, а скрининг на риск аутизма — в 18 и 24 мес [4]. Скрининг развития с использованием адаптированного и надежного инструмента рекомендуется для всех детей, достигших указанных возрастов. Однако при наличии дополнительных факторов риска (преждевременные роды, низкая масса тела при рождении и пр.) процедуры скрининга развития рекомендуется проводить чаще [4].

В нашей стране еще в советский период была создана уникальная система профилактических медицинских осмотров, которая с некоторыми изменениями действует и сегодня [27]. На первом году жизни, в соответствии с приказом Минздрава России «О Порядке проведения профилактических медицинских осмотров», врач-педиатр осматривает ребенка ежемесячно, а с года до двух лет — на 15, 18 и 24-м мес жизни [28]. Динамическое медицинское наблюдение за физическим и нервно-психическим развитием ребенка в декретированные сроки являлось неотъемлемой частью профилактического

осмотра, однако в последние годы носило, по нашему мнению, формальный характер. Важным шагом к своевременной диагностике РАС стал приказ Минздрава России от 13 июня 2019 г. N 396н «О внесении изменений в Порядок проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних», в котором указывается, что «в рамках профилактического медицинского осмотра несовершеннолетних, достигших возраста 2 лет, скрининг на выявление группы риска возникновения или наличия нарушений психического развития осуществляется путем проведения анкетирования родителей детей, осмотр врачом-психиатром детским осуществляется в отношении детей, включенных в группу риска возникновения или наличия нарушений психического развития» [29].

Представляется, что кроме скрининга на риск аутизма в возрасте 2 лет следует оптимизировать мониторинг психического развития ребенка в декретированные приказом возрастные периоды. В том числе, с целью снижения нагрузки на персонал детской поликлиники, необходимо привлекать родителей и лиц, их заменяющих, к самостоятельной оценке развития ребенка с использованием чек-листов с перечисленными навыками, которые должны быть сформированы у ребенка к определенному сроку. Только в случае достаточной информированности и заинтересованности родителей и опекунов в оценке развития, гарантированного предоставления конкретных программ обследования и алгоритмов маршрутизации для ребенка будет обеспечена должная партисипативность — совместная деятельность, основанная на взаимной ответственности.

Если в результате проводимых мероприятий обнаруживается риск нарушения развития, включая РАС, необходимо дальнейшее междисциплинарное медицинское обследование и вместе с тем максимальное информирование семьи ребенка о проблеме. Так, следует иметь в виду, что нарушения развития органов чувств (зрения, слуха), ограничивая возможности социального взаимодействия, могут имитировать отдельные аутистические черты в поведении ребенка. Поэтому тщательное аудиологическое и офтальмологическое обследование в этих случаях совершенно необходимо. В то же время ни органическое поражение ЦНС, ни глухота, ни любое другое заболевание не исключают диагноза РАС. В научной литературе, например, описываются случаи коморбидности глухоты и РАС [30]. При нарушениях зрительной и слуховой функции ребенок испытывает соответствующие коммуникативные затруднения, но не утрачивает потребности в общении с окружающими. Главное, что нужно знать педиатру: определение у ребенка высокого риска нарушений развития, включая аутизм, следует расценивать как сигнал к всестороннему обследованию. Как только ребенок путем скрининга или по данным наблюдения определен в группу риска по РАС, он должен быть направлен для клинической диагностики к психиатру и введен в программы раннего вмешательства. Целью существующих вмешательств является содействие приобретению навыков, устранение барьеров на пути обучения и улучшение функциональных навыков и качества жизни. Большинство научно обоснованных моделей вмешательств базируются на принципах прикладного анализа поведения (ПАП). Вкратце: применение методов ПАП для работы с симптомами РАС предполагает, что проявляемое поведение можно изменить, системно подкрепляя положительными стимулами приобретение коммуникативных и других навыков [4]. И хотя в нашей стране метод еще не получил должного развития, ситуация, по нашему мнению, с каждым годом улучшается благодаря активным усилиям родительского сообщества.

Задолго до приема у психиатра и осознания проблемы семья уже проходит трудный путь, связанный с переживаниями тревоги и растерянности, надежд и опасений. Важно, чтобы в этот период семья не оставалась без профессионального сопровождения и поддержки. Именно педиатр первичной сети учреждений системы здравоохранения должен обсудить с семьей важность как оценки состояния развития, так и своевременного установления диагноза РАС, а также помочь семье при обнаружении нарушений развития осознать необходимость обследования ребенка у психиатра. Своевременный диагноз позволяет правильно сориентироваться в происходящем, повысить уровень информированности семьи, наладить конструктивное сотрудничество со специалистами, обеспечить максимальную эффективность образовательных усилий, грамотно планировать дальнейшее обследование и медицинское обеспечение в целом.

Сопутствующие медицинские состояния

Несмотря на то что установление диагноза РАС остается в компетенции врача-психиатра, публикуется все больше исследований, в которых аутизм рассматривается в рамках мультисистемных расстройств [31, 32], затрагивающих, кроме нервной системы, желудочно-кишечный тракт [33], иммунную и, возможно, другие системы организма [34–36]. Междисциплинарное обследование с использованием клинических, метаболических и геномных данных помогает в установлении комплексного диагноза. Правильный диагноз, в свою очередь, помогает понять возможные патогенетические механизмы развития РАС, адаптировать к ним терапевтические решения и обеспечить персонализированный подход к решению проблемы. В России долгое время под «междисциплинарной помощью» при аутизме имелись в виду лишь психолого-психиатрические подходы, тогда как медико-биологические аспекты проблемы, по существу, игнорировались.

Неудовлетворительное медицинское обслуживание детей с РАС связано с недостаточными компетенциями медицинских специалистов: как в общих представлениях об аутизме и сопутствующих заболеваниях, так и в навыках проведения обследования ребенка с выраженными поведенческими особенностями [32]. До настоящего времени семьи могут испытывать значительные трудности при обращении в педиатрическое учреждение из-за отсутствия специальных условий, необходимых для осуществления медицинских процедур и обследования ребенка с РАС. В некоторых случаях родители отказываются даже от взятия у ребенка крови для лабораторных исследований, поскольку медицинский персонал не имеет должной подготовки и не может «справиться» с ребенком, проявляющим деструктивное поведение. Для преодоления этой проблемы следует проводить базовую подготовку специалистов детского здравоохранения по вопросам прикладного анализа поведения, а также формировать доступную для лиц с аутизмом среду в медицинских организациях.

Аутистические расстройства ассоциированы с рядом других нарушений здоровья, которые находятся в компетенции педиатра [33, 34]. Так, известно, что дети с РАС почти в 2 раза чаще заболевают бронхиальной астмой и аллергией, чем дети без особенностей психического развития; у них значительно чаще диагностируются гастроинтестинальные нарушения [35–37]. Кроме того, диагностика любого другого заболевания у ребенка с РАС может быть затруднена из-за особенностей коммуникации и поведения [38, 39]. Также педиатрам следует обратить внимание членов семьи ребенка с аутизмом на то, что несчастные случаи — основная причина инва-

лидизации и смертности (например, в результате утопления) детей и молодых людей с нарушениями развития, включая РАС [40]. Дети и взрослые с аутизмом подвержены повышенному риску жестокого и ненадлежащего обращения со стороны сверстников и взрослых [41]. У ребенка с аутизмом может иметь место и самоповреждающее поведение (самостоятельное причинение себе вреда: удары по своему телу, голове, расцарапывание и расчесывание кожных покровов и др.) или агрессия [4]. Подобные формы поведения могут проявляться отказом от выполнения заданий, являться способом получения желаемого, коммуникации с окружением, способом сообщить о боли или психологическом дискомфорте. Поэтому при самоповреждениях и/или немотивированной агрессии в первую очередь требуется исключение возможных соматических нарушений, связанных с болевыми ощущениями или дискомфортом у ребенка. А это, безусловно, в компетенции врачей-педиатров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исключительно психиатрическое восприятие многоплановой проблемы нарушений нейроразвития уходит в прошлое. Результаты медико-биологических исследований будут способствовать повышению эффективности вмешательств для всех людей с РАС. Сегодня для повышения качества медицинской помощи детям с РАС необходимо планомерно повышать информированность о РАС педиатров и других специалистов в области детского здравоохранения; информировать и обучать родителей (реализация принципа партисипативности); проводить в условиях детских поликлиник мониторинг и скрининг на выявление РАС или риска их развития, организовать дружелюбную адаптивную среду для детей с РАС, разрабатывать персонализированные мультидисциплинарные

алгоритмы обследования и ведения пациентов с РАС, у многих из которых необходимо решать «педиатрические» проблемы.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н.В. Устинова подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов и гонораров за научное консультирование и чтение лекций от фармацевтической компании ООО «МСД Фармасьютикалс», ООО «ФОРТ», ООО «Шайер Биотех Рус», ООО «Пфайзер Инновации», ООО «Санофи-авентис групп», ООО «ЭббВи», ООО «Пьер Фабр».

CONFLICT OF INTERESTS

Nataliya V. Ustinova confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants and fees for scientific counseling and lecturing from pharmaceutical companies “MSD Pharmaceuticals”, “FORT”, Shire Biothec Rus LLC, Pfizer Innovations LLC, Sanofi Aventis Group LLC, AbbVie, Pierre Fabre.

ORCID

Н.В. Устинова

<http://orcid.org/0000-0002-3167-082X>

Л.С. Намазова-Баранова

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Международная классификация болезней десятого пересмотра МКБ-10 (принята 43-й Всемирной Ассамблеей Здравоохранения). [The 10th revision of the International Classification of Diseases ICD-10 (endorsed by the Forty-third World Health Assembly). (In Russ).] Доступно по: <http://base.garant.ru/4100000/#ixzz6ksMDaF00>. Ссылка активна на 06.04.2021.
2. Международная классификация болезней 11 пересмотра МКБ-11. [The 11th revision of the International Classification of Diseases ICD-11. (In Russ).] Доступно по: <https://icd.who.int/ru>. Ссылка активна на 06.04.2021.
3. Lord C, Jones R. Re-thinking the classification of autism spectrum disorders. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012;53(5):490–509. doi: 10.1111/j.1469-7610.2012.02547.x
4. Hyman SL, Levy SE, Myers SM. Clinical report. Guidance for the clinician in rendering pediatric care. Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder. *Pediatrics*. 2020;145(1):e20193447.
5. Buja A, Volfovsky N, Krieger AM, et al. Damaging de novo mutations diminish motor skills in children on the autism spectrum. *Proc Natl Acad Sci*. 2018;115(8):1859–1866. doi: 10.1073/pnas.1715427115
6. Málaga I, Blanco-Lago R, Hedera-Fernández A, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorders in USA, Europe and Spain: Coincidences and Discrepancies. *Medicina*. 2019;79(Suppl 1):4–9. doi: 10.1073/pnas.1715427115
7. ВОЗ. Расстройства аутистического спектра. [WHO. Autism spectrum disorders. (In Russ).] Доступно по: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>. Ссылка активна на 06.04.2021.
8. Fombonne E. The rising prevalence of autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 2018;59(7):717–720. doi: 10.1111/jcpp.12941
9. Nassar N, Dixon G, Bourke J, et al. Autism spectrum disorders in young children: effect of changes in diagnostic practices. *Int J Epidemiol*. 2009;38(5):1245–1254. doi: 10.1093/ije/dyp260
10. Lyall K, Croen L, Daniels J, et al. The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annu Rev Public Health*. 2017;38:81–102. doi: 10.1146/annurev-publhealth-031816-044318
11. Baxter AJ, Brugha TS, Erskine HE, et al. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychol Med*. 2015;45(3):601–613. doi: 10.1017/S003329171400172X
12. Weiss LA, Arking DE, Daly MJ, Chakravarti A. A genome-wide linkage and association scan reveals novel loci for autism. *Nature*. 2009;461:802–808. doi: 10.1038/nature08490
13. Rosti RO, Sadek AA, Vaux KK, Gleeson JG. The genetic landscape of autism spectrum disorders. *Dev Med Child Neurol*. 2014;56(1):12–18. doi: 10.1111/dmcn.12278
14. Carter MT, Scherer SW. Autism spectrum disorder in the genetics clinic: a review. *Clin Genet*. 2013;83(5):399–407. doi: 10.1111/cge.12101
15. Moss J, Richards C, Nelson L, Oliver C. Prevalence of autism spectrum disorder symptomatology and related behavioural characteristics in individuals with Down syndrome. *Autism*. 2013;17(4):390–404. doi: 10.1177/1362361312442790
16. Slawinski BL, Talge N, Ingersoll B, et al. Maternal CMV seropositivity and autism symptoms in children. *Am J Reprod Immunol*. 2018;79(5):12840. doi: 10.1111/aji.12840
17. Huguet G, Ey E, Bourgeron T. The Genetic Landscapes of Autism Spectrum Disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2013;14:191–213. doi: 10.1146/annurev-genom-091212-153431
18. Glinton KE, Elsea SH. Untargeted Metabolomics for Autism Spectrum Disorders: Current Status and Future Directions. *Front Psychiatry*. 2019;10:647. doi: 10.3389/fpsy.2019.00647

19. Szatmari P, Chawarska K, Dawson G, et al. Prospective Longitudinal Studies of Infant Siblings of Children With Autism: Lessons Learned and Future Directions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016;55(3):179–187. doi: 10.1016/j.jaac.2015.12.014
20. Tammimies K. Genetic mechanisms of regression in autism spectrum disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;102:208–220. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.04.022
21. Vivanti G, Dissanayake C. Outcome for children receiving the Early Start Denver Model before and after 48 months. *J Autism Dev Disord*. 2016;46(7):2441–2449. doi: 10.1007/s10803-016-2777-6
22. Landa RJ. Efficacy of early interventions for infants and young children with, and at risk for, autism spectrum disorders. *Int Rev Psychiatry*. 2018;30(1):25–39. doi: 10.1080/09540261.2018.1432574
23. Meeting report: autism spectrum disorders and other developmental disorders: from raising awareness to building capacity. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013. 37 p.
24. Robins D, Casagrande K, Barton M, et al. Validation of the modified checklist for autism in toddlers, revised with follow-up (M-CHAT-R/F). *Pediatrics*. 2014;133(1):37–45. doi: 10.1542/peds.2013-1813
25. Baduel S, Guillon Q, Afzali MH, et al. The French Version of the Modified-Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT): A Validation Study on a French Sample of 24 Month-Old Children. *J Autism Dev Disord*. 2017;47(2):297–304. doi: 10.1007/s10803-016-2950-y
26. Sheldrick C, Perrin E. Evidence-based milestones for surveillance of cognitive, language, and motor development. *Acad Pediatr*. 2013;13(6):577–586. doi: 10.1016/j.acap.2013.07.001
27. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Терлецкая Р.Н. и др. Оценка качества проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних в Российской Федерации // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. — 2017. — Т. 25. — № 1. — С. 23–29. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Terletskaya RN, et al. The evaluation of quality of implementation of preventive medical examinations of underage persons in the Russian Federation. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2017;25(1):23–29. (In Russ).]
28. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 августа 2017 г. N 514н «О Порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» (с изменениями и дополнениями). [Order of the Ministry of Health of Russia dated August 10, 2017. N 514n “O Poryadke provedeniya profilakticheskikh meditsinskikh osmotrov nesovershennoletnikh” (as amended and supplemented). (In Russ).] Доступно по: <http://base.garant.ru/71748018/#ixzz6knZL7Oyi>. Ссылка активна на 06.04.2021.
29. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 июня 2019 г. N 396н «О внесении изменений в Порядок проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 августа 2017 г. N 514н». [Order of the Ministry of Health of Russia dated June 13, 2019 N 396n “O vnesenii izmenenii v Poryadok provedeniya profilakticheskikh meditsinskikh osmotrov nesovershennoletnikh, utverzhdennyi prikazom Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 10 avgusta 2017 N 514n”. (In Russ).] Доступно по: <http://base.garant.ru/72817530/#ixzz6ktFontiz>. Ссылка активна на 06.04.2021.
30. Dunn K, Rydzewska E, Fleming M, et al. Prevalence of mental health conditions, sensory impairments and physical disability in people with co-occurring intellectual disabilities and autism compared with other people: a cross-sectional total population study in Scotland. *BMJ Open*. 2020;10(4):e035280. doi: 10.1136/bmjopen-2019-035280
31. Steyaert JG, De La Marche W. What's new in autism? *Eur J Pediatr*. 2008;167(10):1091–1101. doi: 10.1007/s00431-008-0764-4
32. Scallie LE. Accessibility to Health Care Services for Children with Autism Spectrum Disorders. Walden University; 2018. 105 p.
33. McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, Sharp WG. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014;133(5):872–883. doi: 10.1542/peds.2013-3995
34. Bauman ML. Medical comorbidities in autism: challenges to diagnosis and treatment. *Neurotherapeutics*. 2010;7(3):320–327. doi: 10.1016/j.nurt.2010.06.001
35. Tonacci A, Billeci L, Ruta L, et al. A systematic review of the association between allergic asthma and autism. *Minerva Pediatr*. 2017;69(6):538–550. doi: 10.23736/S0026-4946.16.04623-5
36. Xu G, Linda GS, Jing J, et al. Association of Food Allergy and Other Allergic Conditions With Autism Spectrum Disorder in Children. *JAMA Netw Open*. 2018;1(2):e180279. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0279
37. Spann MN, Timonen-Soivio L, Suominen A, et al. Proband and familial autoimmune diseases are associated with proband diagnosis of autism spectrum disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2019;58(5):496–505. doi: 10.1016/j.jaac.2018.09.444
38. Obaydi H, Puri BK. Prevalence of premenstrual syndrome in autism: a prospective observer-rated study. *J Int Med Research*. 2008;36(2):268–272. doi: 10.1177/147323000803600208
39. Tajima-Pozo K, Zambrano-Enriquez D, De Anta L, et al. Otitis and autism spectrum disorders. *BMJ Case Rep*. 2010;2010:bcr10.2009.2351. doi: 10.1136/bcr.10.2009.2351
40. Guan J, Li G. Characteristics of unintentional drowning deaths in children with autism spectrum disorder. *Inj Epidemiol*. 2017;4(1):32–36. doi: 10.1186/s40621-017-0129-4
41. McDonnell CG, Boan AD, Bradley CC, et al. Child maltreatment in autism spectrum disorder and intellectual disability: results from a population-based sample. *J Child Psychol Psychiatry*. 2019;60(5):576–584. doi: 10.1111/jcpp.12993