American Academy of Pediatrics

DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™

Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder

Выявление, оценка и коррекция нарушений у детей с расстройством аутистического спектра

The materials reused with permission from the American Academy of Pediatrics ("AAP") appeared originally in English, published by the AAP. The AAP assumes no responsibility including any inaccuracy or error arising from the translation from English.

Материалы, повторно использованные с разрешения Американской академии педиатрии ("ААП"), первоначально появились на английском языке и были опубликованы ААП. ААП не несет никакой ответственности, включая любые неточности или ошибки, возникшие в результате перевода с английского языка.

Перевод клинического отчёта
организован *Ассоциацией психиатров и психологов за научно обоснованную практику*
в рамках проекта
«Информационный сет
«Аутизм – ЭТО».
Переводчик Татьяна Скрипко.

Проект реализуется
Благотворительным фондом содействия решению проблем аутизма «Выход»
при содействии
Благотворительного фонда «Абсолют-Помощь».

ноябрь 2020 г.

ВЫХОД
ФОНД СОДЕЙСТВИЯ РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМ АУТИЗМА В РОССИИ

Ассоциация психиатров и психологов за научно обоснованную практику

АБСОЛЮТ ПОМОЩЬ
благотворительный фонд

Слово научного эксперта перевода

Клинический отчет «Выявление, оценка и коррекция нарушений у детей с расстройством аутистического спектра» является переведённым и опубликованным на русском языке наиболее полным медицинским пособием для психиатров, педиатров, неврологов и других специалистов, в практике которых встречаются дети с расстройством аутистического спектра (РАС) и другими нарушениями развития. Руководство подготовлено Американской академией педиатрии на основе результатов современных научных доказательных исследований.

С учетом широкой распространённости РАС в мире актуальность ранней комплексной диагностики и медицинской помощи детям с РАС трудно переоценить. Рекомендую это руководство всем врачам детских медучреждений для повышения профессиональных компетенций и качества оказания медицинской помощи детям с нарушениями развития.

А.А. Портнова, д.м.н.
Президент Ассоциации психиатров и психологов за научно обоснованную практику, главный внештатный детский психиатр Департамента здравоохранения г. Москвы, руководитель Отдела клинической психиатрии детского и подросткового возраста Федерального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии Минздрава России

Слово научного эксперта проекта

Медицинское наблюдение за здоровьем детей и подростков в США и в России организовано по разному, но проявления аутизма и сопутствующих ему нарушений здоровья ребенка не зависят от страны проживания. Клинический отчет Американской академии педиатрии обобщает результаты исследований, инструментов скрининга, диагностических протоколов и алгоритмов оказания помощи детям с РАС. Полученные в итоге данные были бы крайне полезны для использования в практической деятельности и российских педиатров. Ценность Клинического отчета также в том, что он отражает современные подходы в области диагностики и вмешательств не только в отношении симптомов аутизма, но и применительно к сопутствующим РАС нарушениям здоровья ребенка.

Пока в России не разработан аналогичный документ, регламентирующий и разъясняющий принципы оказания медицинской помощи детям с РАС, рекомендации Американской академии педиатрии помогут нашим педиатрам и другим детским специалистам, давно осознающим необходимость такого подхода, сориентироваться в этой проблемной области.

Наталия Устинова - д.м.н
Руководитель отдела социальной педиатрии
и организации мультидисциплинарной помощи
детям НИИ педиатрии ЦКБ РАН

СОКРАЩЕНИЯ, принятые в тексте (английский язык)

ADDM: Autism and Developmental Disabilities Monitoring (Сеть мониторинга аутизма и нарушений развития)

ADI-R: Autism Diagnostic Inventory-Revised (Интервью при диагностике аутизма – переработанное)

ADOS-2: Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition (План диагностического обследования при аутизме, 2-е издание)

CARS-2: Childhood Autism Rating Scale, Second Edition (Рейтинговая шкала оценки детского аутизма, 2-е издание)

CDC: Centers for Disease Control and Prevention (Центры по контролю и профилактике заболеваний США)

CNV: copy number variant (вариации числа копий генов)

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам

DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 5-го издания)

DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам IV-го издания)

DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам IV-го издания с пересмотром текста)

ESDM: Early Start Denver Model (Денверская модель раннего вмешательства)

IDEA: Individuals with Disabilities Education Improvement Act of 2004 (Закон об улучшении образования для людей с инвалидностью 2004 года)

LEAP: Learning Experiences and Alternative Programs for Preschoolers and their Parents (Опыт обучения и альтернативная программа для дошкольников и их родителей)

M-CHAT: Modified Checklist for Autism in Toddlers (Модифицированный скрининговый тест на аутизм для детей, пересмотренный)

M-CHAT /F: Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised with Follow-Up (Questions) (Модифицированный скрининговый тест на аутизм для детей пересмотренный, с дополнительными вопросами)

NDBI: Naturalistic developmental behavioral intervention (Натуралистические поведенческие вмешательства, основанные на психологии развития)

SCQ: Social Communication Questionnaire (Социально-коммуникативный опросник)

SRS: Social Responsiveness Scale (Шкала социальной отзывчивости)

SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина)

STAT: Screening Tool for Autism in Toddlers and Young Children (Скрининговый тест на аутизм у детей раннего возраста)

TEACCH: Treatment and Education of Autistic and Related Communication-Handicapped Children (Лечение и обучение детей с аутизмом и сопутствующими коммуникативными проблемами)

USPSTF: US Preventive Services Task Force (Целевая группа по профилактическим услугам США)

СОКРАЩЕНИЯ, принятые в тексте (русский язык)

ААП: Американская академия педиатрии

АДК: альтернативная и дополнительная коммуникация

ДСПКИ: двойное слепое плацебо-контролируемое исследование;

ЖКТ: желудочно-кишечный тракт

ИОЗНС: ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина

ИОП: индивидуальный образовательный план

МРТ: магнитно-резонансная томография

ОКР: обсессивно-компульсивное расстройство

ПАП: прикладной анализ поведения

ПРР: первазивное расстройство развития

ПРР-БДУ: первазивное расстройство развития без дополнительных уточнений

ПЭС: полноэкзомное секвенирование

American Academy of Pediatrics
DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™

Выявление, оценка и коррекция нарушений у детей с расстройством аутистического спектра

Susan L. Hyman, MD, FAAP,[a] Susan E. Levy, MD, MPH, FAAP,[b] Scott M. Myers, MD, FAAP,[c]
СОВЕТ ПО ДЕЛАМ ДЕТЕЙ С ИНВАЛИДНОСТЬЮ,
СЕКЦИЯ РАЗВИВАЮЩЕЙ И ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ ПЕДИАТРИИ

Расстройство аутистического спектра (РАС) – распространённое расстройство нейроразвития, которое по официальным данным встречается у 1 из 59 детей в США (примерно 1,7%). Ключевые дефициты выявляются в двух сферах: социальная коммуникация/взаимодействие и ограниченные, повторяющиеся шаблоны поведения. Детям и молодым людям с РАС требуется обслуживание в различных областях, таких как поведенческая терапия, образование, здравоохранение, организация досуга. Также необходимы программы поддержки семьи. Стандартный скрининг на РАС в возрасте 18 и 24 месяца и постоянное наблюдение за развитием ребёнка по-прежнему рекомендуются к проведению в первичном звене здравоохранения (хотя может осуществляться и другими организациями), поскольку РАС имеет широкую распространённость, и его можно диагностировать уже с 18 месяцев, при этом существуют вмешательства с научно-доказанной эффективностью, способные улучшить функционирование ребёнка. Необходимы более тщательные подходы к скринингу, учитывающие культурные особенности населения. Работники первичного звена здравоохранения должны знать диагностические критерии РАС, порядок оценки этиологии и иметь представление о сопутствующих заболеваниях и поведенческих нарушениях, таких как нарушения сна, пищевого поведения, гастроэнтерологические симптомы, ожирение, эпилептические приступы, синдром дефицита внимания/гиперактивности, тревожность, убегание (примечание переводчика: англ. – wandering, elopement - такое поведенческое проявление, когда ребёнок уходит или убегает в произвольном направлении). Упомянутые нарушения оказывают негативное влияние на функционирование ребёнка и качество его жизни. Растет доказательная база в поддержку поведенческих и других вмешательств, которые могут развивать определённые навыки и воздействовать на проявления аутизма. Принцип совместного принятия решений требует сотрудничества с семьёй в ходе оценки состояния пациента и выбора вмешательств. Этот единый клинический отчёт является обновлением клинических отчётов 2007 года Американской академии педиатрии (ААП) по оценке состояния здоровья и терапии при РАС. Он опубликован на портале Американской академии педиатрии с электронным оглавлением, что помогает найти интересующие темы внутри отчёта.

Downloaded from www.aappublications.org/news

АННОТАЦИЯ

[a] *Golisano Children's Hospital, University of Rochester, Rochester, New York;*

[b] *Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania;*

[c] *Geisinger Autism & Developmental Medicine Institute, Danville, Pennsylvania*

При подготовке клинических отчётов Американской академии педиатрии используются компетенции и ресурсы представителей партнёрских организаций, а также внутренних (ААП) и внешних рецензентов. Однако клинические отчёты Американской академии педиатрии могут не отражать мнение этих экспертов либо организаций и правительственных органов, которые они представляют.

Доктора Hyman, Levy и Myers приняли участие в разработке плана документа и его содержания, создании и редактировании документа, а все остальные авторы одобрили окончательную редакцию рукописи.
Отчёт не является руководством, предписывающим единственно возможный курс вмешательства, и не служит стандартом медицинской помощи. Допустимы вариации с учётом индивидуальных обстоятельств.

Все клинические отчёты Американской академии педиатрии автоматически теряют силу через 5 лет с даты публикации, если до этого момента не было подтверждения, пересмотра или объявления о прекращении действия отчёта.

Данный документ защищён авторским правом и является собственностью Американской академии педиатрии и её совета директоров. Все авторы подали в Американскую академию педиатрии заявления об отсутствии конфликта интересов.

Любые конфликты интересов разрешались по процедуре, одобренной советом директоров. Американская академия педиатрии не выражала заинтересованности и не принимала предложений о приобретении какой-либо прибыли в связи с разработкой содержимого этой публикации.

DOI: *https://doi.org/10.1542/peds.2019-3447*

Корреспонденцию просьба адресовать Susan L. Hyman. E-mail: susan_hyman@urmc.rochester.edu

Для цитирования: Hyman SL, Levy SE, Myers SM, AAP COUNCIL ON CHILDREN WITH DISABILITIES, SECTION ON DEVELOPMENTAL AND BEHAVIORAL PEDIATRICS. Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. Pediatrics. 2020;145(1):e20193447

Downloaded from www.aappublications.org/news

ОГЛАВЛЕНИЕ

11 ВВЕДЕНИЕ

12 РАЗДЕЛ 1: РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ

13 РАЗДЕЛ 2: КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

14 Ключевые симптомы

14 Диагностические критерии: DSM-5

16 Сопутствующие симптомы и нарушения

16 Прогноз

17 РАЗДЕЛ 3: СКРИНИНГ И ДИАГНОСТИКА

18 Скрининг

19 Скрининг по возрастным группам

21 Барьеры к выявлению риска РАС

21 Диагностическая оценка

23 Оценка сопутствующих нарушений развития

25 РАЗДЕЛ 4: ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

25 Медицинское клиническое обследование ребёнка с РАС

29 Биология РАС

31 Биомаркеры

31 Чрезмерный рост мозга в раннем возрасте

32 Паттерны нейровизуализации, связанные с РАС, в исследованиях

32 Электрофизиологическое исследование и отслеживание движений глаз

32 Другие потенциальные биомаркеры

33 Биомаркеры: будущие направления

33 РАЗДЕЛ 5: ВМЕШАТЕЛЬСТВА

35 Подходы к вмешательству

38 Образовательные вмешательства

41 Другие терапевтические вмешательства

44 Медицинское ведение сопутствующих заболеваний

49 Двигательные нарушения

50 Сопутствующие поведенческие нарушения

54 Психофармакологические подходы

55 Области психофармакологических исследований

55 Интегративные, комплементарные и альтернативные терапии

57 РАЗДЕЛ 6: РАБОТА С СЕМЬЁЙ

57 Влияние РАС на семью

58 Модель «Medical Home»

59 Переход к взрослой жизни

61 Государственные программы, поддержка, законодательство

61 РАЗДЕЛ 7: ПОТРЕБНОСТИ В ИССЛЕДОВАНИЯХ И УСЛУГАХ

63 ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

66 ТАБЛИЦЫ

85 ЛИТЕРАТУРА

ВВЕДЕНИЕ

Расстройство аутистического спектра (РАС) – категория расстройств нейроразвития, характеризующихся нарушениями в социальной и коммуникативной сферах, а также ограниченным и повторяющимся поведением.[1] РАС диагностировано у более чем пяти миллионов американцев, а распространённость среди детского населения оценивается как 1,7%.[2] Детям с РАС необходима значительная поддержка, которая ложится на плечи родителей, братьев и сестёр, а также требует существенных ресурсов общества. Прямые и косвенные расходы на РАС в США в 2015 году составили 268 миллиардов долларов – больше, чем суммарные затраты на лечение инсульта и гипертонии.[3] Расходы на услуги образования, здравоохранения и прочие, направленные на поддержку человека с РАС в течение его жизни, варьируются от 1,4 до 2,4 миллионов долларов, в зависимости от наличия сопутствующих интеллектуальных нарушений.[4] Чтобы медицинские, поведенческие и социальные услуги предоставлялись своевременно и эффективно на протяжении жизни человека с РАС, работники первичного звена здравоохранения должны понимать потребности людей с РАС и их семей. Сегодня РАС диагностируется чаще, чем раньше, и, чтобы обеспечить значительные потребности людей с РАС в медицинской, образовательной и социальной сфере, поддержку их семьям, остро необходимы ресурсы, исследования и подготовка профессиональных кадров.

За 12 лет, прошедших с тех пор, как Американская академия педиатрии опубликовала клинический отчёт «Выявление и оценка состояния здоровья детей с расстройствами аутистического спектра»[5] и сопутствующий документ «Ведение пациентов детского возраста с расстройствами аутистического спектра»,[6] распространённость РАС среди детского населения возросла, расширилось понимание потенциальных факторов риска, улучшилась осведомлённость о сопутствующих заболеваниях и роли генетических факторов в этиологии заболевания, существенно вырос объём исследований, подтверждающих эффективность научно-обоснованных видов вмешательства. Этот обновлённый клинический отчёт основывается на предшествующих отчётах и руководстве по уходу за детьми и молодыми людьми с РАС. Он также отражает изменения в диагностических критериях после публикации *Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам 5-го издания (DSM-5)*[1] в 2013 году. DSM-5 установило единую категорию РАС, объединив в неё подтипы аутистического расстройства, в том числе синдром Аспергера и первазивное расстройство развития без дополнительных уточнений (ПРР-БДУ), которые выделялись в предыдущем издании руководства (*DSM-IV-TR*). Учитывая, что текущий показатель распространённости – 1 из 59 детей (примерно 1,7%), любой работник первичного звена здравоохранения может столкнуться со случаем РАС среди своих пациентов.[2] Как указывалось в предшествующих клинических отчётах, в контексте комплексной медицинской помощи по модели «medical home» работник первичного звена здравоохранения играет важнейшую роль, так как может выявить симптомы РАС в самом раннем возрасте, поддержать семью в ходе постановки диагноза и в начале вмешательства, разобраться с возможной этиологией заболевания, помочь родителям научиться оценивать информацию об эффективности различных видов вмешательства, чтобы они могли эффективно участвовать в совместном принятии решений, а также проводить лечение сопутствующих заболеваний, которые могут влиять на результативность вмешательства и каждодневное функционирование ребёнка. Работники первичного звена здравоохранения могут минимизировать неравенство, которое существует в отношении афроамериканцев и латиноамериканцев, которым диагноз выставляется, как правило, позже, а также

учитывать потенциальные гендерные предвзятости при распознавании симптомов.[7] Цель этого обновлённого отчёта – предоставить работникам первичного звена здравоохранения краткое изложение актуальной информации в едином документе, который поможет обеспечить комплексную медицинскую поддержку пациентов с РАС в рамках модели «medical home».

РАЗДЕЛ 1: РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ

Заболеваемость – число заболеваний, впервые зарегистрированных за определённый период времени среди определённого контингента населения. Без постоянных лонгитюдных исследований для выделенного контингента населения заболеваемость определить невозможно. Из-за того, что симптомы и степень тяжести гетерогенны, РАС диагностируется у детей в разные возрастные периоды. Возраст постановки диагноза говорит лишь о том, когда были замечены симптомы, но не означает, что заболевание началось именно в этот момент. Как следствие, чаще мы видим данные по распространённости, нежели чем по заболеваемости. Эти данные отражают долю населения с диагнозом «РАС» на определённый момент времени.

Статистика показывает, что распространённость РАС среди детского населения со временем возрастает, и часто работники первичного звена здравоохранения получают вопросы относительно причин этого роста. Можно перечислить несколько факторов: расширение диагностических критериев в ходе постоянного пересмотра Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (*DSM*), в том числе более широкое определение первазивного расстройства в его 4-м издании (*DSM-IV*) в 1994 году,[8] рост осведомлённости общества об этом расстройстве и его симптомах, рекомендованный всеобщий скрининг на РАС [5,9] и повышение доступности услуг раннего вмешательства и школьного образования для детей с РАС. Отчасти рост количества детей с этим диагнозом можно отнести на счёт так называемой диагностической замены, когда РАС диагностируют у детей с интеллектуальной недостаточностью или сопутствующим генетическим синдромом.[10] Также возможен действительный рост распространённости РАС, связанный с иными биологическими факторами риска.

Показатели распространённости среди населения США аналогичны таковым в других промышленно развитых странах.[11] В странах с ограниченными ресурсами, где сложнее собирать эпидемиологические данные, они ниже.[12] Данные национальных выборок позволяют предположить, что показатель распространённости РАС стабилизируется.[2,13] Постоянные эпидемиологические исследования помогают понять изменения в статистике распространённости с течением времени. Благодаря эпидемиологическим данным возможно предсказать потребность в услугах и выявить потенциальные факторы риска. Для сбора данных используются ресурсы регистрационных систем регионов, штатов, общенационального уровня. Анализируются медицинские записи, зафиксированные факты оказания медицинских услуг, данные опросов, применяются другие методы, в том числе учитываются сообщения об отдельных клинических случаях.

В 2000 году организация *«Центры по контролю и профилактике заболеваний США»* (*Centers for Disease Control and Prevention – CDC*) запустила программы контроля за общественным здоровьем *«Мониторинг аутизма и нарушений развития» (Autism and Developmental Disabilities Monitoring - ADDM)* с целью оценки распространённости РАС среди детей в возрасте 8 лет. Отчёты ADDM, опубликованные в 2014 и 2016 годах, представили сравнимые показатели распространённости (примерно 1 из 68 детей),[14,15] однако в отчёте 2018 года– показатель немного выше (1 из 59 детей). Данные следующих периодов позволят

определить, стабилизировался ли данный показатель. Также по данным отчётов показатель варьируется от штата к штату. Самые высокие – в тех населённых пунктах, где организован сбор данных образовательных и медицинских организаций в электронном виде и применяются стандартные диагностические критерии.

Региональная вариабельность распространённости также может отражать доступность услуг, местную практику скрининга РАС, образовательную политику, наличие ресурсов у школ и/или местной администрации, а также, в числе прочих факторов, наличие страховых гарантий. В 2010 году CDC опубликовала данные о распространённости РАС среди детей в возрасте 4-х лет. Среди этих детей был отмечен более низкий уровень распространённости диагноза (1,34%), что примерно на 30% меньше, чем среди 8-летних детей. Более низкий уровень распространённости и более высокая доля 4-летних детей с двойным диагнозом («РАС» и «интеллектуальная недостаточность») могут быть частично отнесены на счёт более поздней постановки диагноза детям с РАС, имеющим средний уровень когнитивных способностей.[16] Были проанализированы данные проектов *«Национальный обзор данных по детскому здоровью» (National Survey of Children's Health)* (2011–2012) и *«Национальный обзор данных о потребности детей с особенностями развития в специальных услугах» (National Survey of Children with Special Health Care Needs)* (2009–2010) с целью выявить возраст, в котором, со слов родителей, был поставлен диагноз, а также тяжесть заболевания с субъективной точки зрения родителей. До 3-х лет диагноз «РАС» был поставлен меньшинству детей. От трети до половины детей получили диагноз после 6-ти лет. Более поздний возраст постановки диагноза был связан со случаями лёгкого проявления симптомов.[16]

Результаты наблюдений CDC, опубликованные в 2014 году, показали, что у белого ребёнка не латиноамериканского происхождения вероятность получить диагноз «РАС» была на 20% больше, чем у афроамериканца, и на 50% больше, чем у латиноамериканца.[14] Последние данные по распространённости продемонстрировали повышение показателя среди детей латиноамериканского происхождения и афроамериканцев. Это может быть отражением более широкой осведомлённости среди родителей, школьного и медицинского персонала, а также более ответственного отношения к скринингам в системе здравоохранения.[2] Исследования влияния расовой и этнической принадлежности на возраст постановки диагноза дают противоречивые результаты[7], но более ранний диагноз «РАС» связан с более высоким социально-экономическим статусом и доступностью сервисов. Дети афроамериканского и латиноамериканского происхождения, получившие диагноз «РАС» до 4-х лет, с большей вероятностью имели сопутствующую интеллектуальную недостаточность, чем белые не латиноамериканцы, что позволяет предположить, что некоторые афроамериканцы и латиноамериканцы с РАС и средним и выше интеллектом могли быть не выявлены.[17]

РАЗДЕЛ 2: КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Несмотря на прогресс в понимании нейробиологии и генетики РАС, этот диагноз по-прежнему ставится на основании наличия поведенческих симптомов, выявляемых прямым наблюдением и со слов родителей. Сложность в определении точных показателей распространённости отчасти связана с необходимостью соблюсти согласованность в клиническом диагностировании чрезвычайно гетерогенного расстройства. В 2013 году DSM-5 консолидировало диагноз «РАС» в единую категорию и подчеркнуло важность выявления сопутствующих нарушений развития, поведения и их симптомов. В течение всего периода после клинических отчётов AAP 2007 года по РАС, в системе подготовки про-

фессиональных кадров и информирования общества продвигались знания о симптомах, что могло привести к более раннему выявлению РАС, использованию стандартизованных подходов к скринингу и работе с сопутствующими особенностями здоровья и поведения при РАС с младенчества до подросткового возраста.

Ключевые симптомы

Несмотря на то, что в основе симптомов РАС лежат неврологические особенности, они выражаются в поведенческих проявлениях, различающихся в зависимости от возраста, речевого уровня и когнитивных способностей. Как это описано в DSM-5[1], ключевые симптомы находятся в двух сферах – социальная коммуникация/взаимодействие и ограниченные, повторяющиеся шаблоны поведения. Атипичное развитие в нескольких функциональных областях вносит свой вклад в симптоматику РАС.

Нарушение способности понять намерения другого человека, уменьшенный интерактивный зрительный контакт, атипичное использование и понимание жестов являются предвестниками атипичного развития в области социальной коммуникации, сюжетно-ролевой игры и интереса к другим детям. Симптомы РАС далее формируются дефицитами навыков имитации и обработки информации в различных сенсорных системах, таких как зрительная (жесты) и слуховая (речь).

Повторяющееся поведение и персеверации могут быть компульсиями, но также могут быть связаны с атипичной обработкой сенсорной информации или отражать желание предсказуемости, когда человек не понимает намерения других людей.

Веб-проект CDC (*https://www.cdc. gov/ncbddd/actearly/*) содержит бесплатные ресурсы, которые помогают родителям выявить проблемы с развитием ребёнка, включая аутизм, а навигатор аутизма (*www.autismnavigator.com*) содержит видео-глоссарий ранних признаков у детей младшего дошкольного возраста.

Примерно у четверти детей с РАС наблюдается регресс в речевых и социальных навыках, чаще всего в возрасте 18–24 месяцев.[18,19] Причина утраты ранее приобретённых навыков до сих пор неизвестна. Хотя в случае регресса показано медицинское обследование, регресс речевых навыков и социального взаимодействия у детей с РАС в указанный выше возрастной период вряд ли можно отнести на счёт эпилептических приступов или нейродегенеративных заболеваний. Обратите внимание, что процессы, лежащие в основе регресса, пока плохо понятны. Одна из существующих в данный момент теорий – чрезмерный синаптический прунинг как реакция на генетические факторы.[20]

Диагностические критерии: DSM-5

DSM – главный инструмент установления критериев диагностики психических и поведенческих расстройств. Диагноз «детский аутизм» был введён в 3-е издание DSM почти через 30 лет после публикации первого издания DSM в 1952 году. Первоначальные описания были узкими и касались людей с глубокими нарушениями. Публикация DSM-IV в 1994 году расширила диагноз до спектра симптомов, названных первазивными расстройствами развития (ПРР), куда входили аутистические расстройства, синдром Аспергера, первазивное расстройство развития без дополнительных уточнений (ПРР-БДУ), детское дезинтегративное расстройство и синдром Ретта. ПРР диагностировались людям как с низкими, так и с высокими навыками когнитивного функционирования. ПРР-БДУ был диагностической категорией, для которой требовались некоторые, но не все основные симптомы, необходимые для других диагнозов в этой категории. Последующие исследования показали, что подгруппы внутри ПРР были не воспроизводимы на различных исследовательских площадках с использованием одних и тех же диагностических

данных[21,22] и нестабильны во времени. Наложение между подгруппами в DSM-IV в совокупности с непоследовательностью их применения на различных исследовательских площадках легло в основу решения консолидировать подгруппы в одну диагностическую категорию «РАС» в DSM-5. DSM-IV разделял симптомы РАС на 3 области: качественное нарушение реципрокного социального взаимодействия, качественное нарушение коммуникации и ограниченное, повторяющееся поведение. В DSM-5 ключевые симптомы разделены на 2 группы (социальная коммуникация и социальное взаимодействие; ограниченные, повторяющиеся шаблоны поведения)[23]. Для выполнения диагностических критериев РАС, описанных в DSM-5, должны быть в наличии все 3 симптома социального аффективного отличия в дополнение к 2-м из 4-х симптомов, связанных с ограниченным, повторяющимся поведением. Примеры в *Таблице 1* иллюстративны, но не являются исчерпывающими. Осознание, что в симптоматике РАС присутствуют особенности сенсорной обработки, привело к включению в критерии сенсорных симптомов, таких как пониженная или повышенная восприимчивость к сенсорным стимулам, необычный интерес к сенсорным аспектам среды. Например, очевидное безразличие к боли или температурным изменениям, чувствительность к звукам, вкусам, текстурам, повышенный визуальный интерес к объектам или их движению. DSM-5 отмечает, что диагноз может быть установлен в более старшем возрасте, если требования социальной или школьной среды приводят к ухудшению функционирования.

Почти все люди, имеющие диагнозы «аутистическое расстройство» или «синдромом Аспергера» по критериям DSM-IV, получили бы диагноз «РАС» и по критериям DSM-5.[24] Чтобы определить, выявляется ли пациент и DSM-IV, и DSM- 5, сеть программ ADDM, созданная CDC, рассмотрела данные, собранные по 8-летним детям.[25] Анализ показал, что более 80% детей с диагнозом «ПРР-БДУ» получили бы диагноз «РАС».[25] Возможно, что на представление данных повлияло знание критериев DSM- IV.[26] Данные исследований по критериям DSM-IV-TR и критериям DSM-5 демонстрируют высокий уровень согласованности.

Оказалось, что критерии DSM-5 должным образом выявляют детей младшего возраста и с лёгкими симптомами.[25,27] Эти дети с лёгкими когнитивными и адаптивными симптомами, возможно, с большей вероятностью покажут существенные успехи при раннем вмешательстве. DSM-5 также ввёл подход к оценке тяжести заболевания (*см. Таблицу 2*). Оценка тяжести заболевания отражает ограничения, возникающие в связи с симптомами РАС, и, как результат, потребности в тех или иных услугах. Тяжесть заболевания невозможно выразить количественно, её нельзя использовать для мониторинга изменений. В клинической практике она часто отражает влияние когнитивных ограничений.[28] Были опубликованы показатели, с помощью которых пытаются зафиксировать тяжесть ключевых симптомов,[29,30] что позволило бы измерять эффективность вмешательства.[31] На сегодняшний день ни один показатель не даёт адекватного отражения сочетания ограничений со стороны состояния здоровья, поведения и образования таким образом, чтобы помочь клиницисту и семье определить успешность вмешательства по многочисленным функциональным доменам. Сопутствующие нарушения также влияют на восприятие тяжести заболевания и прогноз траектории развития ребёнка с диагнозом «РАС». DSM-5 содержит спецификаторы, которые помогают описать вариабельность симптомов при РАС. Спецификаторы включают в себя наличие либо отсутствие интеллектуальной недостаточности, задержки речи, кататонии, сопутствующих заболеваний и известные генетические либо средовые этиологи-

ческие факторы. В соответствии с DSM-5 пациентам с синдромом Ретта диагноз «РАС» больше не ставится автоматически, хотя люди с этим нейрогенетическим заболеванием также могут отвечать диагностическим критериям РАС. Конкретные генетические причины РАС, если таковые будут выявлены, должны быть отмечены в качестве спецификаторов для людей с РАС. DSM-5 учитывает в качестве спецификаторов все сопутствующие заболевания.

Социальное (прагматическое) коммуникативное расстройство – новый диагноз, описанный в DSM-5, при котором у пациента проявляются функционально невыгодные реакции в социальном общении, но у него нет привычных или повторяющихся шаблонов поведения.[1] Человек с этим расстройством затрудняется использовать речь в целях социального взаимодействия, сопоставлять коммуникативный стиль с контекстом, не умеет соблюдать неписаные правила ведения беседы, с трудом понимает идиомы и скрытые смыслы *(Таблица 3)*. Как и в случае РАС, симптомы невозможно объяснить другим диагнозом из DSM-5. Исследования и клинический опыт диагностики по DSM-5 через некоторое время даст клиницистам лучшее представление об общих чертах и различиях между РАС и социальным коммуникативным расстройством в плане этиологии, прогноза и лечения. При подозрении на этот диагноз логопед оценивает, как человек использует речь в прагматических (социальных) целях.[32] Характеристики социального (прагматического) коммуникативного расстройства и способы работы с симптомами требуют дополнительного исследования.

Хотя DSM-5 даёт критерии и определения для точной постановки психиатрических и поведенческих диагнозов, *Международная классификация болезней 10-го пересмотра, Клиническая Модификация (МКБ-10-КМ)* является стандартизованным набором кодов, который используется для учёта платежей и сбора статистики через электронные медицинские карты. МКБ-10-КМ по-прежнему включает подтипы диагнозов, указанные в DSM-IV.[33]

DSM-5 даёт клиницисту критерии и определения для диагностики РАС, ими он должен руководствоваться при постановке диагноза и ведении пациентов с РАС.

Сопутствующие симптомы и нарушения

Сопутствующие нарушения распространены у детей с РАС и могут сильно влиять на функционирование ребёнка и семьи, а также клиническую работу с пациентом *(см. также Раздел 5: «Вмешательства»)*. Примеры включают в себя такие заболевания, как нарушения сна и эпилептические приступы, другие нарушения развития и поведения, например, синдром дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ), тревожность и аффективные расстройства, поведенческие расстройства, такие как отказ от пищи, самоповреждение и агрессия.[34] Примерно 30% детей с диагнозом «РАС» имеют сопутствующую умственную отсталость,[2] а 30% минимально вербальны.[35] Всё чаще исследователи и клиницисты видят, как сопутствующие заболевания помогают выявить фенотипические различия внутри популяции с РАС, что может влиять на прогноз и выбор вмешательств.

Прогноз

Как правило, траекторию развития ребёнка раннего возраста с диагнозом «РАС» невозможно предсказать в момент постановки диагноза. Тем не менее, большинство детей (≥80%), которым в возрасте менее 3-х лет после комплексного обследования был поставлен диагноз «РАС», не избавились от диагноза.[36,37] Лёгкие симптомы РАС может быть сложнее распознать у ребёнка младше 3-х лет, особенно если его когнитивные способности средние или выше.[38]

В ходе развития в раннем возрасте коммуникативные навыки могут улучшиться, а социально-эмоциональные симптомы снизиться, в то время как повторяющиеся шаблоны поведения могут меняться,

возможно, как результат взросления и/или вмешательства.[39] В основном дети раннего возраста с РАС и речевыми нарушениями имеют больше социальных затруднений, чем дети с РАС без речевых нарушений. Детям с РАС и интеллектуальной недостаточностью сложнее всех развивать социальные компетенции.[40] Прогноз для ребёнка с РАС из фенотипической или демографической подгруппы (например, девочки, расовые и этнические подгруппы, дети с макроцефалией) требует дополнительного исследования.

Примерно 9% детей, получивших диагноз «РАС» в раннем детстве, могут не попасть в диагностические критерии РАС в ранней молодости. Молодые люди, избавившиеся от диагноза «РАС», скорее всего, обладали высокими когнитивными навыками в возрасте 2-х лет, пользовались сервисами раннего вмешательства и демонстрировали снижение частоты повторяющегося поведения с течением времени.[41] Изменение клинического диагноза (например, на СДВГ или обсессивно-компульсивное расстройство [ОКР]) наиболее вероятно у детей, получивших диагноз «РАС» ранее 30 месяцев либо диагностированных ПРР-БДУ по DSM-IV.[42,43] Степень тяжести с большой вероятностью уменьшится у тех молодых людей, которые при тестировании продемонстрировали наибольшее повышение вербального интеллекта.[44]

Затруднения в исполнительной функции приводят к худшим результатам в адаптации, вне зависимости от уровня интеллекта.[45] Измеримый интеллект (например, IQ) и речевые способности в детстве, как правило, предопределяют будущий результат.[46] Однако исследования показали, что качество жизни высокофункционирующих взрослых с РАС скорее зависит от наличия поддержки семьи и общества, нежели чем от симптомов РАС.[47]

РАЗДЕЛ 3: СКРИНИНГ И ДИАГНОСТИКА

ААП рекомендует проводить скрининг всех детей на РАС как сочетание опроса о развитии ребёнка при каждом посещении и стандартных специфичных для аутизма тестов в возрасте 18 и 24 месяца при посещении организации первичного здравоохранения,[5] поскольку выявлять РАС можно у детей в раннем возрасте, а раннее вмешательство влияет на будущее функционирование ребёнка.[48] Этот скрининг на аутизм проводится дополнительно к рекомендованному общему скринингу в 9, 18 и 30 месяцев.[9] Соблюдение следующих условий будет способствовать эффективному проведению скрининга всех детей: включение подтверждённых инструментов скрининга в электронные медицинские карты, выплата соответствующей компенсации сотрудникам за время, потраченное на проведение скрининга, подсчёт баллов и консультации в связи со скринингом.[49]

Инструменты скрининга созданы, чтобы помочь родителям распознать и сообщить о симптомах, наблюдаемых у ребёнка в группе риска по РАС. Скрининговые методики основаны на раннем проявлении симптомов ключевых дефицитов социальной коммуникации. Некоторые из этих ранних признаков, которые могут насторожить врача, были названы «красными флажками» *(Таблица 4)*.

Обследование уровня развития на признаки РАС включает в себя опрос родителей (что их беспокоит в развитии или поведении ребёнка?), неформальное наблюдение и мониторинг симптомов во время планового медицинского осмотра. На сайте, созданном CDC (*https://www.cdc.gov/ncbddd/actearly/index.html*), родители могут получить информацию об этапах нормального развития и изменениях в поведении. Обследование развития само по себе недостаточно для выявления детей, которым необходима дальнейшая оценка, поскольку дети с РАС могут не проявить характерных симптомов в ходе коротких визитов во врачебный кабинет,[50] а родители могут не заявить о своей озабоченности развитием ребёнка

в социальном и эмоциональном плане, если их прямо не спросить об этом. Использование стандартного инструмента скрининга на РАС поможет семьям выявить потенциальные симптомы. В крупном исследовании, которое оценивало результаты всеобщего скрининга по опроснику «*Modified Checklist for Autism in Toddlers*» (*M-CHAT*), исследователи попросили терапевтов отмечать, были ли у них подозрения на РАС. Чувствительность клинических подозрений терапевтов была невелика (0,244; 30 из 123 случаев; границы 95%-ого доверительного интервала: 0,17–0,32). Чувствительность теста M-CHAT при правильном применении в этой популяции с низким уровнем риска составила 0,91.[51] Точное выявление РАС в раннем возрасте было целью ААП ещё с момента публикации двух предшествующих клинических отчётов в 2007 году. Также проводилось целенаправленное обучение работников здравоохранения, был создан инструментарий по аутизму (*AAP Autism Toolkit: https://toolkits. solutions. aap.org/toolkits.aspx*). Цель всеобщего скрининга, включая скрининг на РАС, была поддержана органами общественного здравоохранения[52] и поддержки семьи.[53] Интенсивность скрининга на задержку развития и РАС в первичной педиатрии постепенно возросла. По опросу, проведённому ААП в 2015 году, почти три четверти педиатров сообщили о том, что скрининг на РАС является стандартной практикой.[54] Педиатры всё чаще сообщают о привлечении административных сотрудников к процессу проведения и обработки результатов скрининга. Хотя по-прежнему требуют решения вопросы временных затрат и вознаграждения, всё меньше педиатров указывают их в качестве препятствий. Выдача направлений, отслеживание состояния пациента и предоставляемых ему услуг после получения положительных результатов скрининга остаются проблемой, связанной с нехваткой соответствующих административных систем.[43]

В клиническом отчёте ААП 2019 года по обследованию и скринингу авторы обсуждают методы системы учёта для скрининга и консультаций в первичном звене здравоохранения.[49] Следующие разделы описывают инструменты, широко применяющиеся для скрининга и диагностики РАС, и подчёркивают важность постоянного наблюдения, особенно в отношении детей в группе риска.

Скрининг

Результаты скрининг-теста не определяют диагноз, они помогают работнику первичного звена здравоохранения выявить детей в группе риска по диагнозу «РАС», которым требуется дополнительное обследование. Инструменты общего скрининга в 9, 18 и 30 месяцев, выявляют задержку речевого, когнитивного и моторного развития, но могут быть нечувствительны к социальным дефицитам, по которым выявляется РАС.[43,55] Это ограничение общего скрининга и вызывает необходимость применения специфичных для РАС инструментов,[56] способных зафиксировать отличия в социальном взаимодействии, игровой деятельности, наличие повторяющегося поведения. Ресурсы и руководство по проведению скрининга содержатся в клиническом отчёте ААП «*Способствуя оптимальному развитию: выявление младенцев и детей раннего возраста с нарушениями развития в ходе наблюдения и скрининга*»,[49] в *Таблице 1* (возрастные тесты развития; описание общего и поведенческого скрининга) и в *Таблице 5*.

Опросник, заполняемый родителями – наиболее распространённый скрининговый тест в первичном звене здравоохранения. Широко применяемые специфичные для аутизма инструменты на основе опросников и наблюдения приведены в *Таблице 6*. Многие проводимые клиницистами тесты требуют определённой подготовки (например, «*Screening Tool for Autism in Toddlers and Young Children*» [*STAT*]).[5,57] Проводимые клиницистами тесты, такие как STAT, повышают вероятность

своевременного диагностирования РАС при дальнейших тестированиях и могут использоваться как основа предварительного диагноза «РАС», который даёт право на получение соответствующих услуг.[58] Выявление младенцев и детей раннего возраста в группе риска по РАС на основе нейрофизиологических маркеров и других биомаркеров обсуждается в подразделе *«Биология РАС» Раздел 4: «Этиологическая оценка».*

Скрининг по возрастным группам

Дети младше 18 месяцев

Более ранняя диагностика РАС означает более раннее вмешательство. M-CHAT (*«Модифицированный опросник для выявления аутизма у детей раннего возраста»*) – наиболее исследованный и широко используемый инструмент скрининга. Дополнительные инструменты, перечисленные в *Таблице 6*, исследуются как перспективные. Задержка речевого развития может быть выявлена с помощью анкеты для родителей *«Чек-лист для младенцев и детей раннего возраста» (Infant and Toddler Checklist)* у младенцев и детей с низким уровнем риска в возрасте от 12 до 18 месяцев.[43,59] Анкета может быть полезна для выявления РАС у братьев и сестёр ребёнка с РАС, которые находятся в группе риска. Дополнительные исследования говорят о возможности проведения скрининга уже в 12 месяцев с помощью анкеты, заполняемой родителями, например, *«Шкал коммуникации и символического поведения – профиль развития» (Communication and Symbolic Behavior Scales Development Profile* и *«Чек-листа для младенцев и детей раннего возраста».*[58]

Перед работниками первичного звена здравоохранения стоит задача выявить всех детей, которым поможет раннее вмешательство, а не только детей в группе риска по РАС (более подробная информация содержится в клиническом отчёте ААП *«Способствуя оптимальному развитию: выявление младенцев и детей раннего возраста с нарушениями развития в ходе наблюдения и скрининга»*).[49]

Дети от 18 до 30 месяцев

M-CHAT – наиболее широко применяемый инструмент скрининга, основанный на опроснике. Он прошёл переработку, и способ подсчёта баллов для детей от 16 до 30 месяцев был модифицирован в целях упрощения скрининга в организациях первичного звена здравоохранения.[51] По сравнению с предыдущей версией, из опросника *«Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised with Follow-Up» (M-CHAT-R/F)* было исключено 3 вопроса. Дети с результатом ≥8 баллов находятся в группе риска по РАС или другому нарушению развития и должны немедленно быть направлены на диагностическое обследование. Если результат от 3 до 7 баллов, предполагается дополнительный опрос родителей по тем пунктам, где были даны положительные ответы (вопросы этой анкеты находятся в открытом доступе). Если после ответа на дополнительные вопросы результат остался по-прежнему от 3 до 7 баллов, вероятность диагноза «РАС» составляет 47%, а вероятность другого нарушения развития – 95%, и вмешательство пойдет на пользу. Дети, прошедшие скрининг M-CHAT-R/F, получают диагноз «РАС» в более раннем возрасте, чем в среднем по статистике.[49] Дети с неудовлетворительным результатом скрининга на РАС, или чьи результаты показали риск диагноза, должны получить направление как на диагностическое обследование, так и на вмешательство. При задокументированной задержке развития определённый диагноз не обязателен для начала оказания услуг в службе ранней помощи или школе. Хотя M-CHAT-R/F оказался полезным для общего скрининга разнообразных популяций,[60] чтобы уменьшить неравенство при ранней постановке диагноза, потребуется адаптация и утверждение новых версий инструмента, направленных на преодоление культурных и языковых барьеров при скрининге.[61]

Разрабатываемые инструменты смогут обеспечить быстрый скрининг и одновременно устранить проблемы совместимости с системами электронных медицинских карт и карт открытого доступа,[62] о которых говорят клиницисты.

Дальнейшая адаптация шкалы *«Communication Symbolic Behavior Scale»* для скрининга на задержку речевого развития в дополнение к РАС имеет потенциал к выявлению детей в группе риска по обоим нарушениям (функциональная коммуникация; 6–24 мес.).[49,59] Использование этого или других инструментов скрининга может быть дополнено поддержкой онлайн или видео-глоссарием симптомов РАС, например в навигаторе аутизма (*http://www.autismnavigator.com/*). Онлайн подходы к поддержке скрининга могут быть интегрированы в эффективные схемы работы. Результаты онлайнового скрининга, проведённого общественной организацией или в дошкольном учреждении, должны быть доведены до организации первичного звена здравоохранения, чтобы в обязательном порядке было проведено соответствующее исследование этиологии и сочетанных заболеваний, выдано направление на постановку диагноза, велось дальнейшее наблюдение и был обеспечен доступ к вмешательству.[49]

В результате систематического обзора организации *«US Preventive Services Task Force» (USPSTF)* сделан вывод, что литература о существующих инструментах скрининга не демонстрирует достаточную специфичность для обоснования всеобщего скрининга.[63] USPSTF отметила, что ни одно из исследований не рассматривало напрямую вопрос, оказались ли последующие достижения детей с РАС, выявленных благодаря раннему скринингу, более высокими, по сравнению с детьми, которые были выявлены иным путём. Однако такое исследование потребовало бы случайным образом собрать большие репрезентативные выборки со всей страны и подвергнуть условиям наличия либо отсутствия скрининга, с последующим отслеживанием долгосрочных результатов и социальных затрат.

С учетом того, что ранняя терапия детей младше 36 месяцев показала позитивные результаты,[43,64] такое исследование должно получить поддержку. По заключению USPSTF, рекомендуется дальнейшее исследование, чтобы оценить подходящий возраст и детские популяции, которым необходим скрининг на РАС. Также требуется разработать более точные и культурно-сенситивные инструменты. ААП по-прежнему рекомендует использовать подтверждённые скрининговые инструменты из имеющихся для детей в возрасте 18 и 24 месяцев. Педиатры не могут рассчитывать на то, что системы раннего вмешательства будут проводить скрининг на РАС среди детей с задержкой речевого развития или общей задержкой развития в рекомендованные сроки. Всеобщий скрининг рекомендован, поскольку симптомы РАС могут быть выявлены в раннем возрасте, и опытный специалист способен точно диагностировать РАС у детей уже в 18 месяцев.[65] Диагностическая стабильность у детей, получивших диагноз «РАС» в возрасте от 18 до 36 месяцев,[43] высока. Ранний скрининг не выявляет многих детей с лёгкими симптомами и типичными когнитивными способностями, находящих в группе риска по РАС, поэтому необходимо не прекращать наблюдения.[16] Участие в программах раннего вмешательства в целом выше среди детей, прошедших скрининг и наблюдаемых специалистом.[66]

Дети старше 30 месяцев

В настоящее время в отношении детей старше 30 месяцев нет ни утверждённого скринингового инструмента для применения в педиатрической практике, ни действующих рекомендаций ААП по проведению всеобщего скрининга на РАС для этой возрастной группы. Инструмент *«Social Communication Questionnaire» (SCQ)* (*см. Таблицу 6*) изучался

в различных популяциях (использовались клинические выборки, эталонные образцы популяции, общие выборки населения и удобные выборки). Наилучшие результаты получены в эталонных образцах популяции[67] при использовании версии «за весь период жизни», и, по всей видимости, опросник содержит приемлемые психометрические характеристики. Однако опросники типа SCQ могут выявлять симптомы, пересекающиеся с другими заболеваниями, например СДВГ, которые влияют на функционирование в школьном возрасте.[68,69] Прежде чем давать рекомендации всеобщего скрининга для детей школьного возраста, требуется дальнейшее подтверждение эффективности популяционных скринингов для детей старше 30 месяцев. На сегодняшний день рекомендуется продолжать наблюдение в контексте первичного звена здравоохранения.

Барьеры к выявлению риска РАС

Дети с лёгкими симптомами и/или средним и выше среднего интеллектом могут оставаться невыявленными до школы, когда отличия в социальном применении речи и личностные ригидности начинают влиять на функционирование. Некоторые позже диагностированные дети первоначально считаются опережающими норму по речевому развитию, навыкам чтения, математическим навыкам, и только социальные требования школы и дефициты в социальном общении выявляют проблему. Также предполагалось, что девочки имеют более мягкие симптомы и меньше экстернализации поведения. Эти отличия отчасти могут быть причиной гиподиагностики девочек.[70] Определённые сочетанные нарушения могут помешать клиницисту распознать симптомы РАС в раннем возрасте. Например, в одном исследовании было выявлено, что дети, которым изначально поставили диагноз «СДВГ» в первичном звене здравоохранения, получили диагноз «РАС» на три года позже, чем дети, не проявлявшие симптомов СДВГ в раннем возрасте.[69] Чтобы дети с дефицитами социальных навыков распознавались и направлялись на обследование в более старшем возрасте, необходимо разработать точные и краткие скрининговые тесты для применения в первичном звене здравоохранения и в школе.

Данные обследования населения показывают, что в более позднем возрасте получают диагноз дети афроамериканцев и латиноамериканцев, что говорит о наличии препятствий к скринингу, наблюдению и направлению на диагностику в группах с другими неразрешённым проблемами здоровья.[2] Расовый, этнический и социально-экономический статус не влиял на точность рутинного скрининга на РАС у детей раннего возраста с низким риском. Это позволяет предположить, что скрининг с поддержкой последующего получения необходимых сервисов может снизить возраст получения диагноза в разнообразных группах населения.[60] Языковые барьеры, неточный перевод и недостаточная грамотность родителей может компрометировать применение опросников, заполняемых родителями.[71] Ограниченное понимание культурных различий, с которыми сталкивается семья пациента, отсутствие доверия к врачу, может и в дальнейшем ограничивать выявление симптомов аутизма.[72] Необходимо разработать скрининговые инструменты для популяций, чьим родным языком не является английский, и где существуют культурные барьеры, из-за которых о симптомах РАС могут умалчивать.[73]

Диагностическая оценка

Как только ребёнок определён в группу риска по РАС по итогам скрининга либо опроса, необходимо своевременное направление на клиническую диагностику и раннее вмешательство либо вмешательство в школьной системе, в зависимости от возраста.[74]

Дети с задержкой развития и диагнозом «РАС» или без него, должны быть направлены на раннее вмешательство либо обеспечены обслуживанием в школе, где могут быть протестированы их когнитивные и речевые способности. Работник первичного звена здравоохранения должен обсудить с родителями важность оценки статуса развития и диагностики РАС и помочь родителям построить маршрут помощи, в том числе соединить их с провайдерами социальных услуг. Семьям с низким доходом или языковыми барьерами необходимо дополнительное внимание, чтобы были предприняты дальнейшие шаги.

Хотя большинство детей должны быть проконсультированы специалистом, например, по возрастному развитию и поведению, по нейроразвитию ребёнка, психологом или психиатром для диагностической оценки, обычные педиатры и детские психологи, которые умеют применять критерии DSM-5, могут поставить первоначальный клинический диагноз. Наличие клинического диагноза может способствовать началу оказания услуг. На сегодняшний день нет лабораторного теста, с помощью которого можно было бы поставить диагноз «РАС», поэтому необходимо внимательное рассмотрение поведенческой истории и прямое наблюдение симптомов.[75,76] Для достижения диагностических критериев симптомы должны ухудшать функционирование. Формальная оценка речевого и когнитивного развития, адаптивных способностей, сенсорного статуса – важный компонент диагностического процесса.

Короткие клинические посещения могут не позволить безошибочно определить симптомы РАС даже опытному клиницисту.[50] Требуется тщательное отражение долгосрочного опыта наблюдения ребёнка и воздействия симптомов на его способность функционировать в семье, в общении со сверстниками и в школе. Эта информация появляется из опроса родителей и самого пациента, отчётах о поведении в других средах (в школе) и описании поведения в ходе формального тестирования. История симптомов РАС может подтверждаться опросниками, такими как *SCQ77* или *«Social Responsiveness Scale» (SRS)*.[78] Самостоятельно ни один из этих опросников не достаточен для выставления диагноза «РАС», но все они дают структурированный подход к выявлению симптомов РАС. Такие шкалы как *«Behavior Assessment System for Children»,*[79] *«Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders» (DISCO)*[80,81] и «Child Behavior Checklist»[82] используются для тестирования детей и молодых людей на наличие других поведенческих нарушений, но могут выявлять и поведенческие профили, характерные для РАС.

В некоторых клинических и исследовательских организациях поведение, ассоциированное с РАС, выявляется через *«Autism Diagnostic Inventory-Revised» (ADI-R)* – продолжительный, двухуровневый опрос родителей.[83,84] Он подтверждает подозрения опытного клинициста в необходимости применения диагностических критериев РАС. SCQ был создан для выявления той же информации, что и ADI-R, но в форме сокращённого опроса. SRS – анкета из 65-ти пунктов, которую можно применять для измерения черт аутизма в континууме как часть более полной диагностики РАС.[78,85] Высокие баллы говорят о большей степени тяжести симптомов РАС, наличии интеллектуальной недостаточности, трудностей в коммуникации и поведенческих проблемах.

Структурированное наблюдение симптомов РАС в ходе клинической оценки даёт основу для диагностики при применении диагностических критериев DSM-5. Среди инструментов наблюдения с подтверждённой эффективностью, используемых для получения структурированных данных в целях подтверждения диагноза, *«Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition» (ADOS-2)* и «*Childhood Autism Rating Scale, Second Edition» (CARS-2)*.[86] Ни один из

инструментов наблюдения не подходит для всех клинических условий. Инструмент наблюдения направлен на подтверждение необходимости применения критериев DSM-5 на основе истории болезни и других данных.

ADOS-2 был разработан для выявления атипичной социальной коммуникации и поведения. ADOS-2 содержит модули, специфичные к применению для всех возрастов – от детей раннего возраста до взрослых.[87,88] Чтобы правильно проводить тест ADOS-2 и подсчитывать баллы, требуется интенсивное обучение, тестирование занимает 30 - 45 минут. Часто этот инструмент является компонентом исследования или клинической оценки. На основе информации, полученной в результате проведения теста ADOS-2, и в связи с историей взаимодействия со сверстниками, социальных взаимоотношений и функциональных дефицитов, клиницист определяет, выполняются ли критерии DSM-5. CARS-2 – ещё один структурированный подход, который клиницист может использовать для обоснования необходимости клинической диагностики «РАС».[89] Клиницист заполняет 15-балльную шкалу, которая основана на истории развития и наблюдениях. ADOS-2, CARS-2 и SRS (анкетирование родителей и учителей) – все они проводят оценку состояния ребёнка одинаково, примерно в половине выявленных случаев.[90]

Клиницист, обученный диагностировать аутизм и связанные нарушения, интегрирует данные анамнеза и объективного наблюдения, на основе чего делает вывод о соответствии диагностическим критериям DSM-5, и это является критическим элементом диагностической оценки.

Оценка сопутствующих нарушений развития

У пациентов с РАС, помимо всего прочего, может быть интеллектуальная недостаточность, проблемы в обучении, СДВГ, тревожное расстройство, речевые нарушения. Эти заболевания могут влиять на проявление симптомов РАС и вызывать социальные и функциональные нарушения различных форм и в различные возрастные периоды. Достоверная оценка когнитивных и речевых способностей – важный компонент диагностической оценки. В США службы раннего вмешательства и школьные службы оценивают детей в этих областях, чтобы определить образовательные потребности. В некоторых районах первоначальная оценка проводится в клинических учреждениях и оплачивается через страховку.

Тестирование когнитивных способностей

Для определения уровня развития детей раннего возраста и уровня интеллекта детей старше 3-х лет используется набор стандартизованных инструментов измерения. Выбор психологом теста на интеллект зависит от возраста и речевого развития ребёнка. Проведение обоснованного когнитивного теста важно для фиксации симптомов РАС как первичного диагноза, но также помогает установить сопутствующий диагноз, например, интеллектуальную недостаточность. Существуют достоверные тесты, которые можно применять для невербальных детей. Хотя распространённость диагноза «РАС» повышена среди детей с интеллектуальной недостаточностью,[91] другие дети с диагнозом «умственная отсталость» могут иметь некоторые симптомы РАС без соответствия диагностическим критериям этого расстройства.

Тестирование речевых навыков

В числе основных симптомов РАС неотъемлемыми являются различия в использовании вербальной и невербальной коммуникации для социального взаимодействия. Формальная оценка коммуникации логопедом во время постановки диагноза должна включать в себя документирование навыков экспрессивной и рецептивной речи, а также навыков использования речи в прагматических целях или для беседы.[92]

Тестирование адаптивной функции

Информация об адаптивном функционировании, предоставленная родителем и/или учителем, дополняет объективный тест когнитивных способностей. Определить, до какой степени РАС влияет на каждодневное функционирование, необходимо, чтобы установить факт правоспособности участия в программах с государственным финансированием, а также для установления и мониторинга целей терапии. Адаптивное поведение, как правило, появляется с задержкой у людей с интеллектуальной недостаточностью и РАС, а у людей с РАС и средним интеллектом может быть затруднено.[93,94] Широко применяемые адаптивные шкалы – *«Vineland Adaptive Behavior Scales»* и *«Adaptive Behavior Assessment System»*.[95]

Оценка двигательных функций

Дети с РАС чаще имеют лёгкие задержки в развитии навыков крупной моторики и координации, по сравнению с общей популяцией, и в дополнение к РАС могут соответствовать критериям DSM-5 для диагноза «диспраксия».[96] Если общий скрининговый тест или измерения адаптивных функций наводят на мысли о моторной задержке, будет полезна консультация эрготерапевта или физиотерапевта.

Предполагается связь между задержкой моторного развития в раннем возрасте и последующим речевым и адаптивным развитием детей с РАС.[97,98]

Оценка сенсорных функций: слух

Дети с задержкой речевого развития или не обращающее внимания на речь, должны пройти оценку слуховой функции в составе первоначальной оценки.[99] Потеря слуха может сопутствовать РАС, и это должно быть принято во внимание при диагностике детей с задержкой речевого развития, поведенческими проблемами и дефицитом внимания. По показаниям может быть предложен слуховой аппарат. Клиническая полезность доступных в текущей практике способов оценки обработки слуховой информации остаётся областью исследований.[100,101]

Оценка сенсорных функций: зрение

Зрительная функция должна быть рассмотрена в ходе первоначальной оценки детей, не обращающих внимания на зрительные стимулы, проявляющих стереотипное поведение (ребёнок надавливает на глазные яблоки, очень близко рассматривает предметы), либо не поддерживающих зрительный контакт. Снижение остроты зрения может ухудшать интерактивность зрительного контакта и требует создания специальных условий в образовательной среде.[102] Дети с нарушениями зрения иногда демонстрируют моторные стереотипии.

Оценка сенсорных функций: обработка сенсорной информации

DSM-5 содержит сенсорные симптомы в диагностических критериях для РАС. Отдельного диагноза «нарушение обработки сенсорной информации» в DSM-5 нет. Широко применяемые инструменты оценки (например, *«Short Sensory Profile» и др*угие) представляют в виде количественных показателей воспринимаемые родителями отличия в сенсорике ребёнка по отношению к запахам, вкусам, зрительным и слуховым стимулам, тактильным ощущениям.[103,104] Опросники по сенсорике не только выявляют то, что традиционно считается сенсорными нарушениями, но также фиксируют моторную гиперактивность и гипертрофированный поиск сенсорных ощущений либо их избегание. Последние симптомы могут сигнализировать о сопутствующем СДВГ. Сенсорные симптомы бывают более очевидны в раннем возрасте и могут определять подтипы нарушения.[105,106]

РАЗДЕЛ 4: ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

В отношении детей с диагнозом «РАС» необходимо проводить оценку потенциальной этиологии и наличия распространённых сопутствующих заболеваний. Когда в 2007 году публиковались предшествующие клинические отчёты ААП по аутизму, кариотипирование и генетический тест на синдром ломкой Х-хромосомы были самыми передовыми методами этиологического исследования.

Вскоре после этого Американский колледж медицинской генетики и геномики и Американская академия детской и подростковой психиатрии одобрили хромосомный микроматричный анализ (ХМА) в качестве наиболее подходящего первоначального теста для этиологической оценки детей с РАС.[76,107–110] Несмотря на быстрое развитие технологий в нейровизуализации и других областях, многие рекомендации для клинической оценки, опубликованные в 2007 году, остались неизменны. Этот раздел посвящён последним достижениям в понимании этиологии РАС и их воплощению в рекомендациях для клинической практики.

Медицинское клиническое обследование ребёнка с РАС

Генетическое тестирование

В последнее десятилетие передовые достижения, такие как разработка ХМА и технологий секвенирования следующего поколения, применение этих технологий в отношении когорт пациентов с хорошо охарактеризованными заболеваниями, привели к прогрессу в понимании сложной генетики РАС и других нарушений нейроразвития. Выявление генетической этиологии даёт клиницисту больше информации о прогнозе и риске повторения диагноза, которой он может поделиться с семьями. Также это позволяет выявить сочетанные заболевания, назначить терапию для их лечения или предотвращения, дать информацию пациентам и семьям о специфичных для данного заболевания ресурсах и мерах поддержки и избежать назначения ненужных исследований *(Таблица 7)*.[111–117] Большинство родителей находят полезной эту информацию.[118] По мере продвижения исследовательской работы с помощью генетического тестирования, вероятно, можно будет находить эффективные вмешательства, связанные с конкретной этиологией.

Этиологическая оценка начинается с тщательного сбора информации о медицинской истории, о развитии ребёнка, поведенческих особенностях, семейной истории заболеваний, а также физического и неврологического осмотра.[109] Нужно расспросить о потенциальном воздействии тератогенов в пренатальный период (медикаментов, алкоголя, наркотиков) и других факторах, повышающих риск РАС.[109,119] Медицинский осмотр должен включать в себя оценку показателей роста относительно кривых типичного развития (включая окружность головы), выявление дисморфий, органомегалий, нейрокожных синдромов (например, туберозного склероза и нейрофиброматоза) и неврологических отклонений.[109] Генетическая оценка должна быть рекомендована и предложена всем семьям как часть этиологического клинического исследования. Поэтапный общий подход представлен в *Таблице 8* в форме практической инструкции.[110,120] Наличие дисморфий или интеллектуальной недостаточности обычно связывают с повышенной вероятностью выявления генетических отклонений.[121] Однако авторы некоторых клинических исследований обнаружили, что генетическое обследование оказывается полезным и в отношении детей, без этих факторов риска.[122,123]

В некоторых случаях люди с клиническими генетическими синдромами, такими как ломкая Х-хромосома, комплекс туберозного

склероза и другими (такими как описаны в *Таблице 13*), также соответствуют критериям РАС.[124,125] Если подозревается определённый синдром или метаболическое нарушение, клиницист должен провести соответствующий тест либо направить к детскому генетику или неврологу. Например, если у девочки значительная задержка развития, замедленный рост головы и характерные движения кистей рук, эти признаки должны навести на мысль о тестировании на генетическую мутацию, делецию или дупликацию гена MECP2, который бывает затронут при синдроме Ретта.[109,126] Ещё один конкретный пример: мальчик с РАС, с явной макроцефалией и пигментными пятнами на пенисе. Указанные признаки подсказывают необходимость направить его на секвенирование и анализ на делецию или дупликацию гена PTEN127. Описание этих и других клинических синдромов, связанных с РАС, приведено в *Таблице 13*.

Хромосомный микроматричный анализ (ХМА) рекомендуется, если этиология нарушения развития неясна. ХМА выявляет вариации числа копий генов (CNV) в данный момент, которые являются дупликациями ДНК или делециями, которые меняют функционирование генов *(Таблица 8, пункт 2)*. ХМА выявляет определённо патогенные CNV у 5,4-14% (в среднем в 9%) людей с РАС в клинической выборке.[121,128–135] Если учитывать CNV с неопределённой значимостью, результаты по ХМА будут у примерно 17-42% пациентов с РАС. Некоторые вариации с неопределённой значимостью могут быть определены как патогенные в будущем. Наиболее часто выявляемые повторяющиеся патогенные CNV среди людей с РАС приведены в *Таблице 14*.

Поскольку синдром ломкой Х-хромосомы повышает риск РАС, генетический тест на синдром ломкой Х-хромосомы должен быть рекомендован всем мальчикам с РАС, но особенно если есть случаи интеллектуальной недостаточности у родственников мужского пола. Медицинский осмотр может выявить такие распространённые черты, как большая голова, выдающаяся вперёд челюсть, большие уши, слабость связочного аппарата, а у пациентов мужского пола большие яички после полового созревания. Экспансия тринуклеотидных повторов (цитозин-гуанин-гуанин), ответственная за синдром ломкой Х-хромосомы, не выявляется ХМА, а лишь отдельным тестом. По текущим оценкам примерно 0,45% людей с РАС имеют полную мутацию ломкой Х-хромосомы, и многие из них женского пола.[130,132,135–137] Поскольку тестирование на синдром ломкой Х-хромосомы относительно недорого, а заболевание имеет важные последствия для дальнейшего ведения пациента, разумно предлагать тест как мальчикам, так и девочкам с РАС, по крайней мере пока не появится больше данных, проливающих свет на этот вопрос.

Если семейная история болезней и медицинский осмотр, ХМА и тест на ломкую Х-хромосому не выявили этиологию, следующий шаг в этиологической оценке РАС – полноэкзомное секвенирование. Технология полноэкзомного секвенирования позволяет выявить однонуклеотидные варианты, включая патогенные мутации с потерей функции гена и миссенс-мутации, по которым обнаружена связь с РАС.[138–142] Примеры генов группы риска по РАС, выявленных или подтверждённых полноэкзомным секвенированием, приведены в *Таблице 15.* Что касается других тестов, клиницисты, заказывающие их, должны уметь проводить предтестовое консультирование и интерпретировать результаты. Консультант по генетике поможет объяснить причины, по которым назначен тест, а также его результат. С помощью больших клинических исследований результатов полноэкзомного секвенирования (ПЭС) постоянно выявляются молекулярные диагнозы у 26-29% людей, которым тест проводился по первичному показанию нарушений нейроразвития.[143–145] Авторы исследований сообщают

о диагностических находках у 8-20% клинической популяции с РАС. [121,144] ПЭС результативнее, если проводится и для ребёнка, и для его родителей,[144] что позволяет осуществить сравнение с родителями, у которых нет заболевания.

В некоторых районах не хватает узких педиатрических специалистов (например, по генетике и метаболизму), способных вести генетическое обследование. В этих случаях специалист первичного звена здравоохранения находится в том положении, когда именно он рассматривает этиологию заболевания и руководит этиологической оценкой. Генетическое тестирование – очень сложный процесс, поэтому большинству работников первичного звена здравоохранения потребуется консультация специалиста для планирования теста и интерпретации его результатов. Клиническая этиологическая оценка должна подстраиваться под конкретного пациента, принимая во внимание данные истории развития, семейной истории и медицинского осмотра,[109,110] а также возможности и пожелания семьи. Общий пошаговый подход приведён в *Таблице 8*, он может использоваться для руководства этим процессом.

Важно, чтобы родители поняли, что генетический тест может объяснить причину РАС у их ребёнка или предоставить данные о статистической вероятности развития РАС, но он не диагностичен для РАС. Диагностика РАС осуществляется на основе клинических симптомов. В отличие от ХМА и ПЭС, коммерчески доступные тесты могут не иметь потенциала по выявлению молекулярного этиологического диагноза. Технология геномного тестирования стремительно развивается вместе с нашим пониманием генетической архитектуры РАС, и эти рекомендации тестов необходимо будет актуализировать по мере опубликования новых исследований.[146] Например, ожидается, что ХМА и ПЭС вскоре будут комбинированы в связи с совершенствованием точности выявления CNV на основе данных секвенирования, и что секвенирование экзома будет заменено на секвенирование полного генома, по мере урегулирования вопросов интерпретации и стоимости исследования.[121,130,147–150]

Родители ребёнка с РАС должны получить консультации по риску заболевания у последующего потомства, и характер консультации во многом зависит от того, была ли выявлена определённая генетическая причина РАС. Если определена конкретная генетическая этиология, семью можно информировать о риске повтора заболевания у последующего потомства. Однако если генетическое тестирование не проведено, либо если оно не определило этиологию РАС у ребёнка, консультация относительно возможного повторения диагноза основывается на среднепопуляционных показателях, указанных в публикациях. Если в семье один ребёнок с РАС неизвестной этиологии, риск развития РАС у следующего ребёнка по текущим данным составляет примерно 10% (в пределах диапазона 4–14%).[151–153] Если в семье уже двое и более детей с РАС неизвестной этиологии, риск развития РАС у следующего ребёнка может достигать 32–36%.[151,154] Однако риск не ограничивается диагнозом «РАС». Для братьев и сестёр детей с РАС, которым не поставлен этот диагноз, есть 20-25% риск речевых нарушений и других нарушений нейроразвития и психиатрических заболеваний.[152,155,156]

Нейровизуализация

Определённые клинические находки нейровизуализации не более распространены при РАС, чем при других нарушениях нейроразвития. Конкретные отклонения также не коррелируют с клиническими, этиологическими и патофизиологическими аспектами РАС.[120,157,158] Эпизодические находки встречаются в исследованиях результатов нейровизуализации,полученных при обследовании детей с диагнозом «РАС», но они редко дают информацию об этиологии заболевания либо говорят о необходимости вмешательства.[159,160]

Нужно ли проводить клиническую МРТ, определяется на основе данных об истории развития и медицинского осмотра. МРТ может быть показана при наличии атипичного регресса, микроцефалии, макроцефалии, эпилептических приступов, внутричерепных проявлениях генетических нарушений, отклоняющихся неврологических показателях и других клинических проявлениях.[76,109,161,162] Технология визуализации используется для изучения структур и функционирования мозга. Она даёт ценные данные о нейробиологии РАС при ведении исследовательской работы, и может привнести важные дополнения в клиническую практику в будущем.

Метаболическое тестирование

Рутинные метаболические тесты малорезультативны для детей с РАС и не рекомендованы для регулярного применения.[163–167] Однако в отсутствие больших популяционных исследований, сложно точно оценить распространённость таких заболеваний и диагностическую значимость теста. Метаболическое обследование должно основываться на истории развития, семейной истории заболеваний, симптомах и данных осмотра. Также могут быть проведены некоторые тесты: анализ крови на аминокислоты натощак, анализ мочи на органические кислоты, измерение уровня метаболитов ацетилкарнитина и другие анализы на определённые метаболические нарушения. История атипичного регресса (позже 2-х лет, моторный или множественный регресс), наличие в семье случаев смерти в раннем возрасте, диагностированных метаболических нарушений, такие физические характеристики как сильная гипотония или слабость, нарушения зрения или слуха, дисморфические черты, подсказывают необходимость консультации специалиста, который проведёт оценку на предмет метаболических и митохондриальных нарушений.[109,168] Дети с задержкой моторного развития, в соответствии с рекомендациями ААП, должны тестироваться на креатинкиназу и тиреотропный гормон.[9,49] Хотя метаболические нарушения не являются распространёнными причинами РАС, потенциальное воздействие такой диагностики высоко, поскольку доступна терапия, и может быть известен тип наследования.[109,124] Примеры метаболических заболеваний, которые могут напоминать фенотип РАС, приведены в Дополнительной *Таблице 16*.
На сегодня нет доказательств эффективности рутинных тестов на содержание токсинов окружающей среды и тяжёлых металлов в волосах, крови или моче, кроме лабораторного скрининга на воздействие свинца.[169]

ЭЭГ

Дети с РАС подвержены повышенному риску судорожных приступов, и на ЭЭГ часто видны отклонения при отсутствии клинических проявлений судорожных приступов *(более подробную информацию см. в* разделе «Судорожные приступы»).[170–175] Однако ЭЭГ не рекомендуется в качестве рутинного базового исследования в отсутствие клинических подозрений на судорожные приступы, атипичного регресса либо других неврологических симптомов в анамнезе, по которым ЭЭГ была бы показана.[161,170,172,176] Поздняя или атипичная потеря речи, как может наблюдаться в случае электрического эпилептического статуса сна с потерей речи – показание к проведению ЭЭГ-мониторинга ночного сна.[161,170,172,176] Клиницист первичного звена здравоохранения должен рассказать родителям ребёнка с РАС о повышенном риске, признаках и симптомах судорожных приступов, сохранять высокие клинические подозрения на возможность судорожных приступов, а в случае атипичного регресса или судорожных явлений консультироваться с детским неврологом.[170,172,176]

Биология РАС

Генетика и РАС

РАС является клинически и этиологически гетерогенным, и вместе с тем высоко наследуемым. Доля РАС среди сиблингов ребёнка с РАС гораздо выше, чем в общей популяции. Близнецовые исследования демонстрируют существенно более высокое совпадение симптомов РАС у монозиготных близнецов, чем у дизиготных.[177] Метаанализ, включавший 6413 пар близнецов выявил 98% соответствие у монозиготных близнецов, 53-67% соответствие у дизиготных, с примерной наследуемостью от 64 до 91%.[177,178] У сиблингов существует риск симптомов, связанных с РАС, которые не достигают критериев для постановки диагноза «РАС» и описываются как «более широкий фенотип аутизма».[141,179] Эти данные служат сильным доказательством вклада генетических факторов в риски РАС.[180–184]

Риск РАС также повышен в связи с пожилым возрастом как отца, так и матери.[185–187] Повышение риска по мере старения родителей может быть связано мутациями зародышевой линии у отцов более старшего возраста.[143,188] Механизмы влияния более старшего возраста матери на риск РАС менее ясны.[143] Пожилой возраст матери и отца влияют на риск возникновения РАС независимо друг от друга, а совместный эффект, по-видимому, также присутствует.[185–187]

Важные аспекты генетики РАС всё ещё не понятны, в том числе роль общих генетических вариантов, эпистаза (генно-генных взаимодействий) и воздействия окружающей среды на модификацию генотипа. Вместе с тем, такие прорывы как ХМА и технологии секвенирования следующего поколения, привели к выявлению сильно влияющих (патогенных) редких вариантов, в которых прослеживается причинная связь с РАС, в том числе CNV, являющихся делециями или дупликациями в размере ≥1000 пар оснований, которые меняют дозы генов и последовательность нуклеотидных вариантов.[189–192] Патогенные редкие варианты могут возникать de novo или наследоваться по аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному или Х-сцепленному типу мутации. Исследования результатов тестов ХМА и ПЭС показали, что, хотя de novo и редкие наследуемые варианты широко распространены, ни один отдельный патогенный вариант не отвечает более чем за 1% случаев РАС [121, 144, 189–195.]. Гены, делающие вклад в РАС, включены в разнообразные биологические функции, с конвергенцией по аспектам развития и функционирования мозга, включая синаптическую структуру и функцию, внутриклеточную сигнальную систему, регуляцию транскрипции и ремоделирование хроматина.[139,190,191,196] Важно отметить, что ни одна конкретная мутация не была определена как уникальная для РАС. Есть существенное генетическое совпадение между РАС и другими неврологическими нарушениями, включая интеллектуальную недостаточность, эпилепсию и шизофрению.[197–204]

Гены, воздействие окружающей среды и РАС

Потенциальные факторы окружающей среды, которые могут быть связаны с повышением распространённости РАС, активно исследуются, и всё же пока нет твёрдых выводов на этот счёт.[119] Факторы окружающей среды, связанные с РАС, включают в себя внутриутробное воздействие медикаментов, таких как вальпроевая кислота и талидомид. С повышенным риском РАС могут быть связаны другие пренатальные влияния, такие как короткий интервал между беременностями, многоплодная беременность, ожирение матери, вагинальное кровотечение, сахарный диабет при беременности, пожилой родительский возраст и инфекции (например, краснуха и цитомегаловирус).[205–209] Перинатальные факторы, такие как преждевременные роды, низкий вес при рождении, внутриматочное ограничение роста (т.е. плод слишком

мал для данного срока беременности), гипоксия в родах и энцефалопатия новорожденных, связаны с повышением риска РАС.[205,210–212] Факторы окружающей среды могут представлять отдельный риск для внутриутробного развития мозга или влиять на функционирование генов у людей с генетической предрасположенностью.[213] Проводились общепопуляционные исследования на предмет связи РАС и фосфорорганических соединений, некоторых других пестицидов, металлов, летучих органических соединений и загрязнения воздуха, в особенности твёрдыми частицами и диоксидом азота.[214–216] Исследования влияния окружающей среды очень важны для выявления устраняемых факторов риска в отношении РАС и других нарушений развития. Благоразумно ограничить контакт беременных с известными нейротоксинами.

Гены, иммунологическое воздействие и РАС

Есть предположение, что дети с CNV, ассоциированными с РАС, могут быть более восприимчивы к внешним воздействиям в форме материнской иммунной активации. Материнская инфекция или высокая температура во время беременности могут быть ассоциированы с тяжестью симптомов РАС у потомства.[217] в данный момент изучается патогенная роль циркулирующих материнских антител, попадающих в мозговые ткани плода и потенциальная ценность панелей материнских антител как биомаркеров РАС. [218–222] Если нет иных показаний (например, анамнез предполагает наличие аутоиммунного или иммунологического нарушения), при этиологическом обследовании ребёнка с РАС какое-либо тестирование иммунитета не рекомендовано.

Эпигенетика

Эпигенетические модификации, такие как метилирование ДНК и посттрансляционная модификация гистонов, производят наследуемые изменения в экспрессии генов, не меняющие последовательность ДНК. Некоторые генетические нарушения, связанные с РАС (такие как синдром Ретта, синдром Чарга-Стросса (CHARGE), дупликация 15q, синдром Ангельмана и ломкой Х-хромосомы), затрагивают гены, которые либо кодируют эпигенетические регуляторы, либо восприимчивы к изменениям в эпигенетической регуляции.[223,224] Поскольку эпигенетические модификации могут возникать под влиянием факторов окружающей среды, таких как контакт с вредными воздействиями в пренатальный период и послеродовые воздействия, они представляют собой интерфейс между генами и окружающей средой. Однако эпигенетические модификации – не единственные механизмы, регулирующие экспрессию генов, а эпигенетика не должна сливаться с более широкой категорией факторов окружающей среды.[223,225] В данный момент крайне мало данных, подтверждающих что изменения в экспрессии генов из-за внешних факторов играют причинную роль при РАС.[223–228] Исследование роли эпигенетики и других негенетических модификаций, меняющих активность генов без изменения последовательности ДНК, является областью активных поисков в этиологии РАС.

Вакцины

Научная литература не подтверждает ассоциирования вакцинации с внешними факторами, которые повышают риск РАС. Дети с РАС должны проходить вакцинацию по рекомендованному графику. Эпидемиологические исследования не демонстрируют какой-либо связи РАС с комбинированной вакциной против кори, паротита и краснухи, воздействием ртути при введении вакцин, содержащих тиомерсал, алюминием в вакцинах или повышенным уровнем иммунологической экспозиции, который можно отнести на счёт большого количества вакцин (введённых за один раз либо кумулятивно). [214,229–246] Вакцины, используемые для детей в США, не содержат тиомерсал с 2001 года. После обзора научной литературы к этому выводу пришли авторы

Кокрановских обзоров 2012 года[234] и авторы количественного мета-анализа в 2014 году, которые рассматривали объединённые данные когортных исследований 1 256 407 детей и исследования случай-контроль с участием 9920 детей.[231] Отсутствуют доказательства, что иммунизация выполняет роль «второго удара», повышая риск РАС у генетически восприимчивых подгрупп. Было продемонстрировано, что отсутствует связь между вакциной против кори, паротита и краснухи и повышением риска РАС, даже среди детей с уже повышенным риском в связи с наличием старших сиблингов с РАС[229]. Дискуссии о вакцинации в средствах массовой информации могут преувеличивать кажущуюся неопределённость, поскольку в них одинаково представлены как сторонники, так и противники вакцинации. Подавляющий вес доказательной базы подтверждает безопасность вакцин.[247] Передача информации о безопасности вакцин – важнейший компонент педиатрической практики.[248]

Структура мозга и РАС: нейропатология

Нейропатологические исследования были ограничены небольшим количеством посмертных образцов мозга, имеющимися в наличии. Аномалии развития мозга у людей с РАС выявлены в неокортексе, структурах лимбической системы, включая строение гиппокампа и миндалевидное тело, базальные ганглии, таламус, ствол мозга и мозжечок. Это такие аномалии как дисплазия, изменения нейрогенеза и нарушения миграции нейронов.[249–251] Подавляющее большинство описанных аномалий возникают в период внутриутробного развития мозга.[249,251,252] Есть также такие находки в коре головного мозга как фокальное нарушение миграции нейронов, миниколоночные аномалии и вариации плотности нейронов.[249,251,252] Сниженное количество клеток Пуркинье в мозжечке – одна из наиболее часто встречающихся патологий, ассоциируемых с РАС. Хотя изначально считалось, что эта патология возникает внутриутробно, сегодня есть доказательства, что это явление, скорее всего, приобретается постнатально, потенциально в связи с судорогами, воздействием медикаментов и/или предсмертной ишемией или иными факторами, отличными от РАС.[249] Не было выявлено нейропатологии, единой для людей с РАС.

Биомаркеры

Объективно измеряемые биологические характеристики или биомаркеры РАС потенциально могут использоваться для прогнозирования риска развития РАС, улучшения скрининга и выявления РАС до появления симптомов. Их применение может повысить надёжность и достоверность клинического диагноза (выявление клинически значимых подгрупп позволит прогнозировать общий результат или отклик на терапию), выявить механизмы разработки терапии и подтвердить потребность в определённом типе вмешательства.[221,253–255]

Чрезмерный рост мозга в раннем возрасте

Кросс-секционные и лонгитюдные исследования предполагают, что дети, впоследствии получающие диагноз «РАС», как группа, могут иметь среднюю или ниже средней окружность головы при рождении, с ускорением роста мозга до возраста 2-х лет.[256] Этот быстрый рост мозга приводит к тому, что окружность головы у детей раннего возраста, а также показанный на МРТ объём мозга, существенно превышают среднестатистические показатели, после чего кривая роста выходит на плато, а у подростков и взрослых объём мозга такой же как в контрольных группах.[257,258] Почти у 16% детей с РАС раннего возраста окружность головы превышает 97-й процентиль.[258] Предварительное исследование предполагает, что младшие сиблинги детей с РАС, у которых окружность головы в 12 месяцев превышала норму, и затем с 12 до 24 месяцев рост окружности

головы замедлялся сильнее, чем в норме, с большей вероятностью будут проявлять симптомы РАС.[259,260] Хотя этот вывод повышает возможность раннего выявления через паттерны роста мозга, в большом перспективном исследовании младенцев из группы риска по РАС, скорость роста головы не позволила предсказать, у каких младенцев разовьётся РАС в первые три года жизни.[261] Возможно, большой размер головы не связан с РАС и/или может быть частью общесоматического чрезмерного роста.[262–265]

Паттерны нейровизуализации, связанные с РАС, в исследованиях

Хотя исследования дают противоречивые выводы, объёмные исследования результатов структурной МРТ предполагают, что дети с РАС раннего возраста отличаются от контрольных групп по общему объёму мозга, объёму серого и белого вещества (особенно в фронтальной, височной и поясной частях коры), экстрааксиальному объёму спинномозговой жидкости и объёму миндалевидного тела.[266–271] Анализ также выявил асимметрии многих структур мозга у людей с РАС.[272] С помощью диффузионной спектральной томографии были выявлены изменённые паттерны белого вещества к возрасту 6-ти месяцев у младенцев, впоследствии получивших диагноз «РАС». [270,273] Функциональная МРТ продемонстрировала отличия у людей с РАС относительно контрольной группы в эффективности обработки визуальной информации, исполнительной функции, речевой, базовых и комплексных навыков обработки социальной информации.[274,275] В ходе исследований людей с РАС с помощью функциональной МРТ показаны отличия в механизмах внимания к социальным стимулам, в модуляциях в ответ на требования заданий или интенсивность стимулов, а также в исполнительной функции.[274] Было продемонстрировано отсутствие функциональной связи по широкому спектру областей мозга, поддерживающих речевую и исполнительную функции, социальное познание, обработку эмоций и моторных задач, особенно это касается сетей дальнего действия, фронтально-задних сетей.[274,276,277]

Электрофизиологическое исследование и отслеживание движений глаз

Электрофизиологические исследования демонстрируют отличия в обработке слуховой информации (в том числе речи), визуальной информации (в том числе в восприятии лиц), в соматосенсорной реакции, мультисенсорной интеграции, переносе внимания, выборочном внимании, памяти распознавания и связности нейронов у людей с РАС.[278–281] Длительные измерения количественной ЭЭГ в состоянии покоя и в условиях выполнения задания используются для вычисления и описания спектральной мощности, комплексности и когерентности. Эти способы измерений перспективны, но необходимы дополнительные исследования их клинической пользы как биомаркеров.[279] Отслеживание направления взгляда используется, чтобы определить, имеются ли у младенца – младшего сиблинга ребёнка с РАС, и, следовательно, входящего в группу повышенного риска по РАС, отличия в фиксации взгляда на лицах.[282-284] Предварительные данных предполагают, что младенцы, впоследствии получающие диагноз «РАС», демонстрируют снижение частоты фиксации взгляда на лицах в период от 2-х до 6-ти месяцев.[285]

Другие потенциальные биомаркеры

Хотя некоторые исследования пытались дифференцировать людей с РАС и без РАС на основе различий в лабораторных анализах на уровень тромбоцитарного серотонина, мелатонина в плазме крови, мелатонин сульфата в моче, окислительно-восстановительного статуса, плацентарных трофобластных включений и иммунной функции, в текущий момент ни один лабораторный тест не одобрен в качестве теста

на РАС.[286,287] На сегодняшний день ни один из этих изучаемых потенциальных биомаркеров не получил достаточного подтверждения, чтобы быть рекомендованным.

Биомаркеры: будущие направления

Предлагаемые биомаркеры РАС включают в себя генетическое и биохимическое исследование крови, мочи, ткани мозга, плацентарной патологии, профили материнских аутоантител, шаблоны структурной и функциональной МРТ, результаты электрофизиологических тестов, включая событийные потенциалы, реакции движения глаз, физические параметры, такие как траектория роста окружности головы. Хотя ни один из этих предложенных биомаркеров не показал существенной прогностической достоверности для клинического применения в данный момент,[221,253–255,288] поиск биомаркера остается главной целью исследований. В исследованиях биомаркеров есть важные этические проблемы,[253] и озвучивается законная озабоченность тем, что данные исследований могут быть преждевременно переведены в коммерчески доступные тесты, которые будут распространяться среди пациентов и их семей.[221,253,289,290] Однако появление возможности осуществлять скрининг большого числа биологически активных соединений, исследовать весь геном с одновременным анализом больших наборов данных ускорило исследования нейробиологии РАС и может привести к выявлению действительно работающих биомаркеров.[221,255,291]

РАЗДЕЛ 5: ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Цели терапии детей с РАС: (1) минимизировать ключевые дефициты (социальной коммуникации и взаимодействия, ограниченного или повторяющегося поведения, интересов)[1] и сопутствующих и связанных нарушений;[292-294] (2) максимизировать функциональную самостоятельность, способствуя обучению и приобретению адаптивных навыков; (3) устранить, минимизировать или предотвратить проблемное поведение, которое может мешать приобретению и проявлению функциональных навыков.[6,295,296] Терапия должна быть индивидуализированной, соответствующей уровню развития и интенсивной, должны собираться количественные данные результатов терапии в отношении поставленных целей, чтобы можно было оценить эффективность вмешательства и при необходимости скорректировать его.[6,297] Все виды вмешательств должны базироваться на обоснованных теоретических конструкциях, строгой методологии и объективных научных доказательствах эффективности.

С момента публикации клинических отчётов ААП по аутизму в 2007 году, были опубликованы важные исследования, рассматривающие эффективность вмешательств.[48,295,297,298] В соответствии с законодательством об образовании США, в том числе *«Individuals with Disabilities Education Improvement Act» 2004 года (IDEA)* (публичный закон 108–446) и *«No Child Left Behind Act»* 2001 года (публичный закон 107–110) и его преемником – *«Every Student Succeeds Act»* 2015 года (публичный закон 114–95), следует использовать практики, подтверждённые научными исследованиями *(IDEA и «No Child Left Behind Act»)* либо научно обоснованные практики *(«Every Student Succeeds Act»)* (*https://www.ed.gov/*). Услуги раннего вмешательства, указанные в части «С» закона IDEA, обеспечивают оценку и вмешательство для детей в возрасте до 3-х лет, имеющих нарушения развития, в том числе РАС.

Вмешательства для детей с РАС осуществляются через образовательные практики, развивающие терапии и поведенческие вмешательства. Методики могут варьироваться в зависимости от возраста, сильных и слабых сторон ребёнка. Например, вмешательство для ребёнка раннего возраста с недавно поставленным диагнозом «РАС» может включать в себя поведенческий

и развивающий подходы (индивидуально или в контексте комплексного подхода) и, по мере развития, вовлечение в специализированные или обычные дошкольные программы. Для детей более старшего возраста вмешательство, скорее всего, будет осуществляться в образовательной среде, с интеграцией поведенческой терапии и развивающих занятий, направленных на приобретение навыков. В дополнение к вариации по возрасту ребёнка вмешательства различаются по теоретическому подходу и масштабу (например, целевые или комплексные), по среде и/или модальности реализации (например, индивидуальные занятия или в классе, проводится профессионалом или подготовленным родителем, в школе или дома) и по целям вмешательства.[48,297] Вмешательство может осуществляться государственной и/или некоммерческой организацией, школой, центром раннего вмешательства, некоторые могут оплачиваться через страховку.[299] Родители должны быть вовлечены в процесс выбора подходов к вмешательству и впоследствии оставаться активными участниками процесса принятия решений об образовании и терапии. В различных регионах доступность того или иного вида терапии и провайдеров сервиса разная, что иногда приводит к долгому ожиданию в очереди на оказание услуг, меньшей, чем требуется, интенсивности вмешательства либо полной невозможности получить желаемое вмешательство. По закону ученики с РАС должны получить обучение по подходящей программе, хотя она может не включать все компоненты, которые хотят видеть родители. Часто требуется отстаивать право ребёнка на получение желаемых услуг через школы или через механизмы с оплатой по страховке. Отмечается, что многие распространённые вмешательства не имеют сильной доказательной базы. Некоторые виды вмешательств не могут оплачиваться по страховке.

Проводятся систематические обзоры доказательной базы терапий раннего интенсивного вмешательства,[44,300] медицинских терапий,[301] поведенческих вмешательств,[294,298] и научно обоснованных практических руководств.[292,302] Ученые (*Wong et al*[295]) описали две категории научно обоснованных вмешательств: модель комплексной терапии (МКТ) и целенаправленные вмешательства. Эти вмешательства могут осуществляться в различных средах (дома, в классе, в естественной среде, в общественных местах), различными провайдерами (специалистами по развитию, поведенческими специалистами, работниками образования или подготовленным родителем), индивидуально или в группе, на основе установленной программы или руководства.
В МКТ применяется центральная концептуальная основа для работы с широким спектром симптомов, она нацелена на конкретные навыки или симптомы. МКТ должна быть воспроизводимой, интенсивной и направленной на работу с множественными терапевтическими целями в определённый период времени. Предоставление услуг может проходить в индивидуальном обучении или в условиях класса (специализированного или инклюзивного), в процесс должны быть вовлечены родители, возможно применение вмешательств на базе технологических решений.[303]

В МКТ может использоваться прикладной анализ поведения (ПАП), развивающие подходы и/или натуралистические подходы.[303] Примеры МКТ: раннее интенсивное поведенческое вмешательство, *«Treatment and Education of Autistic and Related Communication-Handicapped Children» (TEACCH)* (терапия и обучение детей с аутизмом и коммуникативными нарушениями), *«Early Start Denver Model» (ESDM)* (Денверская модель раннего вмешательства).[295,303]

Практика целенаправленного вмешательства включает в себя работу с одним или с ограниченным набором навыков. Например, вмешательство может быть направлено

на улучшение социальной коммуникации или обучение выполнению конкретных задач, и может проводиться в течение короткого периода времени.[295,297,303] Практики целенаправленного вмешательства могут быть поведенческими, развивающими и/или образовательными. Целенаправленные вмешательства могут основываться на принципах ПАП, когда конкретным навыкам обучают в пошаговой последовательности, с использованием принципов подкрепления, либо на основе теории развития, согласно которой развиваются возникающие навыки, свойственные для того или иного этапа психофизиологической зрелости. Эти вмешательства проводятся взрослым в структурированной среде, в естественной среде сверстников или в качестве компонента более комплексного подхода.[295] Целенаправленные вмешательства могут быть эффективны для развития навыков и коммуникации.[295,297,304,305]

Часто семьи просят педиатра дать совет по выбору терапии или выдать письменное предписание терапии.[306] Клиницистам будет полезно понимать терминологию из области вмешательств и знать доказательную базу, чтобы эффективно обосновать рекомендации терапии, для которой есть медицинские показания, в беседе с родителями, работниками образования и другими провайдерами услуг, а также с представителями страховой компании, администраторами здравоохранения, финансирующими организациями и лицами, принимающими решения.[295]

В этом отчёте описаны различные типы вмешательств, которые предлагаются детям и молодым людям с РАС. Для оценки эффективности текущих подходов и разработки вмешательств, нацеленных на ключевые дефициты РАС, необходимы дополнительные исследования. В период постановки диагноза родители детей младшего дошкольного возраста часто просят помощи в выборе типа вмешательства. Существуют два общих теоретических подхода к вмешательству при симптомах РАС – ПАП и развивающие модели.[296–298,307] Хотя у этих подходов есть важные различия, они также во многом совпадают, и вмешательства всё чаще включают аспекты того и другого. В различных регионах доступность тех или иных вмешательств существенно различается. В *Таблице 9* приведены общие характеристики эмпирически подтверждаемых вмешательств.[296,297,308,309]

Подходы к вмешательству

ПАП

Большинство научно обоснованных моделей терапии базируются на принципах прикладного анализа поведения (ПАП). ПАП определяется как «процесс систематического вмешательства на основе принципов теории обучения с целью улучшения социально значимого поведения до существенной степени, с возможностью продемонстрировать, что причиной улучшений в поведении является применяемое вмешательство».[310]

Применение методов ПАП для работы с симптомами РАС предполагает, что проявляемое поведение можно изменить, путем развития коммуникативных и других навыков.[311,312] Таким образом, вмешательство ПАП может быть нацелено на развитие новых навыков (например, социальной вовлеченности) и/или минимизацию нежелательного поведения (например, агрессии), которое мешает развитию ребёнка.

Вмешательство на основе ПАП варьируется от высоко структурированного, управляемого взрослым (например, метод дискретных проб, анализа вербального поведения и др.) до вмешательств в естественной среде, которые могут направляться ребёнком и осуществляться в контексте игры или повседневной деятельности, и меняются в зависимости от развития навыков ребёнка (например, тренинг ключевых реакций, тренинг взаимной имитации и др.). [297,309,312,313] Чтобы определить, какое вмешательство является наиболее подходящим,

поведенческий специалист работает с семьёй и с ребёнком, выделяет целевые навыки, которые предполагается развивать и поддерживать, ставит соответствующие цели.

Программы ПАП обычно разрабатываются профессионалами, сертифицированными в прикладном анализе поведения и проводятся под супервизией таких же специалистов. В большинстве штатов сейчас выдаются разрешения сертифицированным поведенческим аналитикам, позволяющие принимать оплату через страховку. ПАП может быть предписан или рекомендован врачом или лицензированным психологом.

Комплексный подход на основе ПАП для детей раннего возраста, также называемый ранним интенсивным поведенческим вмешательством, подтверждён несколькими рандомизированными контролируемым испытаниями (РКИ) и весомыми исследованиями на одном объекте.[297] Если рассматривать только РКИ, найдется мало вмешательств с достаточной доказательной базой, которые можно было бы одобрить для детей младше 12 лет[298] или для подростков.[314]

Обнаружено, что дети младше 12 лет, получающие больше часов ПАП в неделю, с большей вероятностью достигают индивидуальных целей обучения.[315] В ретроспективных исследованиях более интенсивная терапия ПАП ассоциирована с достижением оптимальных результатов развития.[316] Принимая во внимание гетерогенность фенотипа РАС, потребности в услугах детей, молодых людей и взрослых должны определяться индивидуально на основе доступных клинических данных.

В некоторых случаях поведенческое вмешательство требуется для работы с тяжелыми нарушениями поведения, которым необходимо уделить внимание в первую очередь, например, из соображений безопасности.[295] Получает ли ученик сервис ПАП официально по закону IDEA или нет, семья может дать запрос на проведение функциональной оценки проблемного поведения в школе на основе поведенческих принципов. Целевые симптомы для вмешательства делятся на компоненты, с которыми проводится поэтапная работа (формирование поведенческой цепочки). [313,317] Как только причины поведения стали понятны, можно начать выполнение плана поведенческой коррекции.

Целенаправленные вмешательства на основе развития отношений

Вмешательство для детей младшего возраста также может основываться на теории развития, которая ставит во главу угла отношения между уровнем ответной реакции родителя и развитием социальной коммуникации ребёнка.[296,318–320] Через взаимодействие с другими людьми дети учатся общаться и регулировать свои эмоции, создавая фундамент для всё усложняющегося комплекса мыслительного и социального взаимодействия. Таким образом, модели развития, созданные для помощи в социальном развитии детей с РАС, сосредоточены на взаимоотношениях между ребёнком с РАС и родителями. В ходе тренировок, через имитацию, расширение игры, которую начал ребёнок, или присоединение к ней взрослого, повышается отзывчивость ребёнка на действия родителя (инструктора, опекуна). Этот подход направлен на работу с главными сферами дефицитов при РАС, такими как совместное внимание, имитация, социальная эмоциональная вовлечённость.[296,297,321,322]

Развивающие модели вмешательства сосредоточены на обучении взрослых недирективным интерактивным методикам, способствующим взаимодействию и развитию коммуникации в контексте игры. Один из таких подходов известен под названием DIRFloortime (*The Developmental, Individual Differences, and Relationship-Based model*). Было проведено РКИ, где сравнивалось вмешательство силами родителей, обученных этому подходу, и стандартные общественные программы (выборка

из 112 детей в возрасте от 2 до 5 лет). Обученные родители вели себя менее директивно, а их дети получили более высокий балл по социальной отзывчивости, хотя по показателям интеллектуального и речевого развития между группами не было различий, и половина детей в контрольной группе улучшила показатели эмоционального развития.[323] Аналогичный подход представляет вмешательство по развитию взаимоотношений.[324] Требуются дополнительные исследования для оценки эффективности и возможности введения в стандартную практику.

Развивающее поведенческое вмешательство в естественной среде

Поведенческое вмешательство в естественной среде *(Naturalistic developmental behavioral intervention – NDBI)* включает в себя элементы ПАП и принципы модели развития, например, акцент на соответствии учебных целей уровню развития, на базовых навыках социального научения. При этом вмешательство осуществляется в контексте социальной деятельности в естественной среде. Для обучения используются эпизоды, когда ребёнок инициирует взаимодействие, естественным образом возникающие возможности для обучения. В ходе игр тренируется соблюдение очерёдности. При этом используются основанные на ПАП подходы к работе с измеримыми целями.[296] Наиболее изученным походом NDBI является модель ESDM, которая готовит детей к обучению в естественной среде.[325] При испытании модели ESDM на нескольких площадках было выявлено, что чем раньше ребёнок вошёл в терапию, и чем больше часов терапии получил, тем лучше результаты.[326] 48 детей, случайным образом распределённых между ESDM и обычной практикой вмешательства в первоначальном эксперименте были обследованы на ЭЭГ методом вызванных потенциалов и спектральной мощности. Во время этой процедуры дети наблюдали за лицами либо за неживыми объектами. Проводилось сравнение с контрольной группой типичных сверстников при выполнении тех же заданий. Путём клинических измерений социального поведения продемонстрировано улучшение нейрофизиологических показателей в раннем возрасте в результате проведения программы раннего вмешательства.[327]

Комбинированные подходы

Среди общих факторов комбинированных развивающе-поведенческих подходов – использование принципов ПАП для подкрепления навыков, систематический подход согласно руководству по обучению специалистов, применяющих вмешательство стандартным способом, индивидуальные цели терапии для ребёнка и средства измерения достижений, поддержка инициатив ребёнка, имитация и моделирование, подсказка и её постепенное уменьшение с целью выработки самостоятельной реакции.[296] Бывает сложно посоветовать родителям конкретные программы, которые доступны на местном уровне, так как ведение программы там может отличаться от условий в исследовательской среде.[328] Тем не менее, в любом случае будет нелишним описать общие характеристики эмпирически подтверждённых вмешательств и рекомендовать семье стремиться к получению вмешательств с указанными характеристиками *(Таблица 9)*.

Тренинг для родителей

Всё больше доказательств указывают на то, что вмешательство, осуществляемое обученными родителями или иными опекунами, может быть важной частью терапевтической программы.[297,329–332] По родительским терапиям опубликовано больше РКИ, чем по другим нефармакологическим вмешательствам. То, что иногда называют «обучением родителей» разделяется на 2 категории: поддержка родителей и осуществление вмешательства родителем. Поддержка родителей ориентирована

на получение ими знаний и даёт косвенную пользу ребёнку, включает координирование ухода и психообразование. Подход «терапия руками родителей», при котором родители осваивают приёмы оказания непосредственной помощи ребёнку, может быть направлен на работу с ключевыми симптомами РАС либо другими поведенческими проявлениями или навыками и может быть основан на ПАП в естественной среде.[331]

Обучающие сессии для родителей можно проводить дома, в клинике, в школе, в других доступных помещениях, либо удаленно по систем telehealth [297,329–331,333–337]. РКИ с участием 86 детей раннего возраста и их родителей (основных попечителей) показало, что спустя 10 недель практического обучения родителей на собственном ребёнке (NDBI) совместное внимание, символическая игра, вовлечённость и регуляция оказались лучше, чем при обучении только при психопросветительском обучении родителей повышению совместной вовлеченности.[338] Подход родительских тренингов можно использовать для развития таких навыков как подчинение инструкции, социальная коммуникация, а также для достижения других целей, поставленных родителем, например, снижение дезадаптивного поведения.[331,339–342] Включение родителей в процесс вмешательства критически важно.[43,326,343]

Образовательные вмешательства

Модели вмешательства в классе

Ожидается, что дети школьного возраста будут получать образование в классе с поддержкой с целью широкого воздействия на симптомы РАС и связанные с ними дефициты. Образование учеников с РАС в минимально ограничивающей среде обычно требует индивидуальной программы, модифицированной в соответствия с целями индивидуального образовательного плана (ИОП), которые установила семья, ученик и команда школьных специалистов. Некоторые ученики, у которых в соответствии с образовательными критериями нет ИОП, могут получить поддерживающие аккомодации согласно Разделу 504 Закона о реабилитации или аккомодации на уровне класса. Многие дети с РАС учатся в инклюзивных классах с поддержкой. Другим детям школьного возраста и молодым людям больше подходят специфичные для определённого заболевания подходы. Примеры моделей вмешательства в классе включают в себя *«Learning Experiences and Alternative Programs for Preschoolers and their Parents» (LEAP) и TEACCH*.[344]

Модель LEAP представляет собой смесь принципов ПАП с приёмами специального и общего образования для обучения детей младшего школьного возраста в инклюзивной среде, где дети получают навыки социального взаимодействия.[344–346] В РКИ с участием 294 детей дошкольного возраста было выявлено, что применение LEAP улучшило социализацию, когнитивные и речевые навыки, снизило проблемное поведение, и что модель LEAP оказалась лучше обычно применяемого метода.[345]

Модель TEACCH подразумевает, что среда класса визуально организована таким образом, чтобы способствовать вовлечённости и обучению.[344] Подход TEACCH к приобретению навыков включает в себя разработку учебного плана на основе оценки ученика с упором на структурированность, в том числе предсказуемую организацию занятий, использование визуального расписания, организацию физической среды для оптимального обучения без фрустрации (например, минимизация отвлекающих моментов и/или сенсорной дисрегуляции), а также адаптацию и организацию материалов и заданий с прицелом на развитие самостоятельности, независимости от указаний и подсказок взрослого.[344,347] Обучение организовано в предсказуемой форме, используются визуальные расписания, способствующие самостоятельному

осуществлению деятельности, включённой в план обучения.[347] Этот подход ассоциируется с небольшим, но измеримым улучшением навыков восприятия, моторики, речи и познавательной сферы у учеников с РАС, и с менее ощутимым эффектом в адаптивной и моторной функции[347] и проблемном поведении. Чтобы понять эффективность различных моделей требуются тщательные исследования образовательных вмешательств для детей с РАС школьного возраста и не только.[298]

Сравнение эффективности моделей LEAP и TEACCH со стандартными классами специального образования, где преподают учителя, знакомые с РАС, показало, что общие черты этих вмешательств могут быть в основе наблюдаемых у учеников улучшений. Модель TEACCH дала больше случаев снижения тяжести симптомов РАС у учеников с более существенной задержкой когнитивного развития. Этот вывод говорит в пользу применения поддержки и аккомодаций, средовых и поведенческих.[344] Вмешательства в ходе исследований порой невозможно сравнивать с программами, которые предоставляются в школах. Чтобы проработать способы наиболее успешного внедрения научно обоснованных вмешательств в классе, требуются дальнейшие исследования.

Образование в наименее ограничивающей среде

Педиатры играют важную роль в отстаивании интересов детей и молодёжи с особыми потребностями, в том числе с РАС, в образовательной среде. Ученики имеют право на бесплатное и соответствующее их потребностям государственное образование. Образовательные программы для детей школьного возраста с РАС должны способствовать развитию речи, академических знаний, адаптивных и социальных навыков, готовить их к получению послешкольного образования или трудоустройству.[348] Большинство учеников с РАС, но не все, получают образование в индивидуальном режиме в соответствии с ИОП, который утверждает мультидисциплинарная команда школьных специалистов вместе с семьёй. Другие дети могут пользоваться аккомодациями и/или модификациями среды в соответствии с Разделом 504 Закона о реабилитации 1973 года.[349] Медицинский диагноз «РАС» сам по себе автоматически не подразумевает право на получение услуг в школе. Требуется наличие функциональных ограничений, препятствующих участию в общеобразовательной программе, чтобы было признано право ребёнка на поддержку в образовательной среде и составлен ИОП. Большинству молодых людей с РАС и средним уровнем интеллекта, скорее всего, требуется академическое вмешательство в связи с сопутствующими трудностями в обучении, проблемами исполнительной функции, СДВГ, дефицитами моторики, последствиями отличий в прагматике речи в отношении чтения и письма и/или проблемами с восприятием устной и письменной речи.[350] Внимание к нуждам конкретного ученика должно быть в центре процесса создания индивидуального образовательного плана (ИОП). Социальные навыки ученика с РАС могут улучшиться при нахождении ученика в классе или на игровой площадке вместе с типично развивающимися сверстниками.[351,352] Тем не менее, для молодых людей старшего школьного возраста было недостаточно просто проводить более 75% времени в инклюзивной образовательной среде, чтобы с большей вероятностью поступить в колледж, старшие классы школы или улучшить свои функциональные показатели.[353] Вопрос, как наилучшим образом поддержать учеников с РАС в наименее ограничивающей среде, требует дальнейшего изучения.

Обучение социальным навыкам

Дефициты социальных навыков могут проявляться по-разному в зависимости от речевых способностей, уровня развития и возраста. Ниже приведены примеры дефицитов социальных навыков:

- проблемы при вхождении во взаимодействие, его поддержании и выходе из него;
- сложности с вниманием к невербальным и вербальным социальным сигналам, их пониманием и использованием, например, это касается зрительного контакта, выражения лица и жестов;
- трудности с пониманием «неписаных» правил социальной среды;
- отсутствие понимания точки зрения другого человека;
- проблему представляет ведение переговоров, нахождение компромиссов и разрешение конфликтов;
- проблемы с интерактивной игрой или участием в досуговых мероприятиях.

До семьи, где воспитывается ребёнок с РАС, необходимо донести важность вовлечения родителя/осуществляющего уход лица в обучение социальным навыкам детей дошкольного возраста. Подкрепление социального взаимодействия – ключевое условие успешности научно обоснованного вмешательства на основе ПАП, развивающего подхода и модели NDBI.[296,354] Обучение и тренировка социального взаимодействия включает в себя как поведенческую терапию, так и логопедическую работу.

Дети школьного возраста и подростки с РАС, в том числе с нормативным уровнем академических навыков, должны получать поддержку в развитии социальных навыков в школе и, возможно, в других терапевтических условиях, если это показано.[351,354–356] Хотя семьи указывают на потребность работы над социальными навыками вне школьной среды, успешность подобных вмешательств непостоянна. Можно выделить следующие виды вмешательства: с участием взрослого (построение навыков в индивидуальной работе с ребёнком), с участием сверстников (построение навыков в работе с ребёнком и типично развивающимися одноклассниками) и смешанный подход. Вмешательства по развитию социальных навыков под руководством другого ребёнка часто проводится индивидуально или в малой группе, совместно с другими детьми с аналогичными потребностями. В дополнение к внутришкольной работе над социальными навыками можно проводить терапию в центре поведенческого сервиса.

Вмешательства, направленные на социальные навыки, могут повысить понимание социальных сигналов и научить стратегиям решения проблем, возникающих в социальной среде. Такой популярный метод, как социальные истории, помогает ребёнку определять социальный контекст ожидаемой или текущей ситуации, смотреть на ситуацию со стороны, проговаривать свои ощущения в данной ситуации, и что следует сделать в ответ на какое-то событие или возникшее чувство.[357] Этот метод тренировки и репетиций может быть включён в программу наряду с другими подходами. Для выполнения программы можно применять когнитивно-поведенческое вмешательство, при котором ребёнок учится распознавать свои чувства и мысли, а также подбирать социально-приемлемые альтернативы реакций.[354] Использование видео и компьютеров при обучении социальным навыкам может расширить доступ к такому вмешательству, при условии создания доказательной базы. Систематический обзор РКИ по тренингу социальных навыков для детей от 6 лет до 21 года показал, что вмешательства улучшали социальные компетенции и качество дружеских отношений, но не приводили к изменениям в распознавании эмоций и в социальных коммуникациях. Перенос навыков в другие среды давал противоречивые результаты.[356] Поскольку сверстниковые вмешательства, применяемые отдельно от социальной среды, не давали положительного эффекта, были разработаны вмешательства для работы в социальной среде, включающей других сверстников, например, в классе или на игровой площадке.

Эти вмешательства привели к повышению качества взаимодействия между детьми с РАС и типично развивающимися детьми на игровой площадке. Помимо этого типичные сверстники чаще идентифицировали ребёнка с РАС как своего друга.[351] Сверстнико-опосредованное вмешательство для детей с РАС привело к повышению социальной связанности и снижению социальной изоляции, что доказало важность применения этих вмешательств в классе и на игровой площадке. Научно обоснованный подход, разработанный для групповой работы *«Program for the Education and Enrichment of Relational Skills»* (Программа обучения и обогащения навыков построения отношений) может улучшить социальное функционирование, показатели которого фиксируются со слов учителя, и социальные познания, оценку которых даёт сам подросток.[358] Для поддержки программ развития социальных навыков у взрослых с РАС проведено меньше исследований. Однако групповая модель программы *«Program for the Education and Enrichment of Relational Skills»* показала свою эффективность в улучшении социальных навыков молодых людей с РАС.[359]

Необходимо советовать семьям включать отдельные цели по социальным навыкам в планы вмешательств в рамках ИОП или образовательного плана. и они должны быть осведомлены о потенциальных возможностях развития социального взаимодействия в естественной среде и в контексте других терапий.[360] Независимо от возраста ученика, очень важно добиваться достижения целей ИОП в течение дня и генерализации определённых навыков разговорной и невербальной коммуникации, таких как поддержание зрительного контакта, управление мимикой и использование ситуативно подходящих жестов. В эту работу должны быть вовлечены и родители, и специалисты. Дополнительная информация об ИОП в целом содержится на этом ресурсе: *http://www.wrightslaw.com/info/iep.index.htm.*

Другие терапевтические вмешательства

Логопедическое вмешательство

Задержка речевого развития часто возникает в раннем возрасте у детей, которые впоследствии получают диагноз «РАС». Симптомы коммуникативных дефицитов, включённые в DSM-5 в качестве критериев диагностики РАС, отражают основные дефициты в социальной коммуникации и социальном взаимодействии, такие как неспособность поддерживать двусторонний диалог, дефициты невербальной коммуникации (например, зрительный контакт и использование жестов), трудности в приспособлении поведения к социальному контексту, ограниченное повторяющееся поведение, которое выражается в вокальных персеверациях, эхолалии, поглощённости ограниченным набором тем или интересов. Все дети с РАС должны иметь задокументированный сопутствующий речевой диагноз, чтобы была возможность получить соответствующее вмешательство.

Логопедическое вмешательство – наиболее часто используемое для детей с РАС.[361] Методы, применяемые логопедами для поощрения повторения звуков и слов ребёнком с типичным развитием, часто применяются на первоначальном этапе при работе с детьми раннего возраста с РАС. Такие методы включают в себя подкрепление произнесения звуков и коммуникативных актов, имитацию звуков, которые издаёт ребёнок, преувеличенную имитацию в замедленном темпе.[362] В литературе лучше всего описаны подходы к работе с довербальными детьми с РАС, когда взрослый даёт подсказку коммуникации, постепенно уменьшает подсказку и подкрепляет самостоятельные попытки коммуникации со стороны ребёнка. Вмешательство в естественной среде и вовлечённость родителей помогает подкреплять инициирование коммуникации и функциональное применение звуков, жестов и слов.

Значительное меньшинство (до 30%) людей с РАС в конечном счёте не приобретают устной речи.[363] Задержка в появлении речи может быть осложнена другими нарушениями развития (интеллектуальной недостаточностью) или сопутствующими речевыми нарушениями, такими как речевая апраксия. Хотя считается, что использование коммуникативных фраз в возрасте до 4-х лет предвещает хороший уровень речевого развития в более старшем возрасте, фразовая речь может появиться по крайней мере до 10 лет, особенно у детей с сохранными невербальными навыками и социальной вовлечённостью.[364]

Если у ребёнка нет спонтанной речи, можно вводить средства альтернативной и дополнительной коммуникации (АДК), например, жестовый язык, систему коммуникации с помощью карточек PECS *(Picture Exchange Communication System)* и речевые генераторы.[365,366] Применение АДК поможет развить социальное взаимодействие и понимание назначения коммуникации, АДК не приводит к задержке в появлении речи. Напротив, она может способствовать возникновению произносимых слов в результате сочетания невербальной и вербальной коммуникации.

PECS используется для построения коммуникации путём отождествления изображения на карточке с желаемым предметом/действием и получения желаемого через обмен на карточку. В ходе обучения можно выстраивать последовательность карточек, конструируя таким образом коммуникацию.[367] Например, последовательным выкладыванием карточек можно объяснить ребёнку, какие медицинские манипуляции ему предстоит пройти. Применение устройств генерации речи и программ генерации речи, которые устанавливаются на цифровые планшеты также возрастает. Эти устройства дают акустическую обратную связь ребёнку, при этом планшеты с сенсорным экраном относительно недороги и портативны. Зачастую медицинских работников просят обосновать покупку планшетов с сенсорным экраном или специализированного устройства генерации речи. Само по себе, без терапевтического плана, использование АДК не может запустить функциональную устную коммуникацию.[368] Имеющиеся на сегодня данные исследований не дают обоснований для использования коммуникации с поддержкой, при которой невербальному человеку для коммуникации нужен помощник.[369,370] Этот способ отличается от АДК, когда человека учат осуществлять коммуникацию самостоятельно. Ожидается, что в будущем стратегии развития коммуникации будут учитывать развивающиеся знания об обработке сенсорной информации и связности функций мозга у людей с РАС. Дети и молодёжь с РАС часто проявляют дефициты практического использования речи, что негативно влияет как на социальное взаимодействие со взрослыми и сверстниками, так и на академические достижения, поскольку усложняются речевые конструкции, необходимые для понимания текста и анализа информации. К тому же буквальная интерпретация речи и сложности с пониманием намерений другого человека приводят к поведенческим проблемам у некоторых людей с РАС и влияют на успешность в школе, досуговой деятельности, на работе. Ученикам школьного возраста, которые владеют устной речью, нужна оценка речевой прагматики как часть регулярных диагностических мероприятий в школе. Если учитель замечает проблемы с успеваемостью и отсутствие внимания в классе, следует подумать о тестировании речевой прагматики. Вмешательство подразумевает обучение и практику ведения беседы, индивидуально и в группе. Педиатр может направить ребёнка к частному логопеду, если у него нет права на получение услуг в школе, либо если необходимо более интенсивное вмешательство. Хотя воздействие логопедического вмешательства на структурные изменения речи не изучено

должным образом, оценка родителей и учителей подтверждает улучшения разговорных компетенций и учебных навыков в классе. Таким образом, ученикам с РАС можно рекомендовать вмешательства, развивающие социальные навыки и социальное речевое взаимодействие.[371]

Двигательная терапия

У детей с РАС может наблюдаться пониженный мышечный тонус, диспраксия. Хотя они начинают сидеть и ходить в том же возрасте, что типично развивающиеся сверстники, у детей дошкольного возраста с РАС возможна задержка развития мелкой и крупной моторики.[372] Внимание к положению в пространстве у детей с сопутствующим диагнозом «СДВГ» часто усугубляет задержку развития координации.[373] Могут быть показаны услуги эрготерапевта для развития мелкой моторики и адаптивных навыков, в том числе самообслуживания, обращения с игрушками, письма. Почти две трети детей с РАС дошкольного возраста получают услуги эрготерапии.[374]

Аналогичным образом, у некоторых детей с РАС нарушена крупная моторика, что выявляется официальными тестами, и им будет полезно терапевтическое вмешательство, направленное на развитие силы, координации, моторного планирования и приобретение навыков безопасного передвижения и игры. Хождение на цыпочках широко распространено среди детей с РАС и другими нарушениями развития в раннем возрасте. Этиология хождения на цыпочках при РАС не ясна, хотя предполагается, что причина лежит в сенсорном неприятии и привычке, либо в стереотипии. Распространённые вмешательства в отношении хождения на цыпочках: пассивное растяжение, ортопедическое приспособление, в том числе по индивидуальному заказу. Ухудшенные функции крупной моторики наряду с социальными дефицитами ограничивают способность ребёнка с РАС участвовать в досуговых мероприятиях с семьёй и сверстниками, спортивных и интерактивных играх. Ограниченные моторные навыки ещё сильнее снижают возможности получения социальных навыков и активного обучения, а также могут стать фактором риска приобретения избыточного веса и ожирения.[375] Для осуществления двигательных терапий в образовательном учреждении должна быть выявлена задержка навыков по сравнению с возрастными нормативами, влияющая на функционирование в школе. Выявление должно проходить на основе подтверждённого инструмента оценки.

Сенсорная терапия

В 2012 году ААП опубликовала клинический отчёт *«Sensory Integration Therapies for Children With Developmental and Behavioral Disorders»* (Терапии сенсорной интеграции для детей с нарушениями развития и поведения), где приводится важная базовая информация и рекомендации для педиатров.[376] С момента той публикации прошло время, и сейчас сенсорные симптомы находятся среди диагностических критериев DSM-5 для РАС – в признание того факта, что люди с РАС испытывают сенсорные проблемы, возможно, связанные с повторяющимся поведением и другими поведенческими трудостями.[377] На самом деле сенсорные симптомы у детей раннего возраста, такие как избирательность в еде, закрывание ушей при определённых звуках и близкое рассматривание мелких деталей – одни из самых ранних отличий в развитии ребёнка, отмечаемых родителями. В плане терапии учеников с РАС могут быть цели по сенсорике. Вмешательства на основе сенсорики, которые проводятся под руководством взрослого, могут быть включены в контекст двигательных и поведенческих терапий, в образовательную среду. Несмотря на растущее понимание нейробиологической основы сенсорных симптомов у людей с РАС, в настоящий момент слишком мало доказательств эффективности

распространённых эмпирических вмешательств, чтобы рекомендовать их повсеместное использование.[378]

Общераспространённые сенсорные вмешательства, включая массаж щёткой кожных покровов, проприоцептивную стимуляцию с использованием утяжелённого жилета, кинестетическую стимуляцию (качели, специальные сидения, фитбол вместо стула, модуляция уровня возбуждения), пока не получили подтверждения рецензируемыми публикациями.

Сторонники терапий сенсорной интеграции выделяют их среди других вмешательств с сенсорной модальностью из-за активной вовлечённости ребёнка в построение навыка или десенсибилизацию. Такая терапия должна проводиться специально подготовленным клиницистом, зачастую эрготерапевтом, который работает с ребёнком, используя игровую и сенсорную деятельность для подкрепления адаптивных реакций. Специалист объясняет поведение ребёнка и его реакции в ключе сенсорики, рассказывает родителям о методах помощи ребёнку, чтобы он научился приспосабливаться к своим сенсорным потребностям, тем самым снижая функциональные ограничения и выдерживая раздражающие стимулы окружающей среды. Защитники этого вмешательства утверждают, что дисфункция в интеграции входящей сенсорной информации – один из факторов недостаточной способности к обучению и поведенческих проблем, и что терапевтические подходы к сенсорной интеграции должны рассматриваться отдельно от фокусных сенсорных терапий.[379] Хотя сенсорные терапии одни из наиболее востребованных родителями,[361] доказательств в поддержку их повсеместного использования всё ещё мало.[378,379] Как и в случае любого другого вмешательства, должны определяться конкретные цели сенсорной терапии и отслеживаться результаты, чтобы польза для ребёнка была задокументирована.[376]

Медицинское ведение сопутствующих заболеваний

Сопутствующие заболевания и нарушения, такие как судорожные приступы, нарушения сна, гастроэнтерологические проблемы (проблемы ЖКТ), нарушения питания, ожирение, кататония и другие, существенно влияют на состояние здоровья и качество жизни детей и молодёжи с РАС и их семей.[380,381] В этом разделе описаны сопутствующие заболевания, распространённые среди детей и молодёжи с РАС, а также превентивные стратегии, которые могут быть предложены первичным звеном здравоохранения.[380]

Судорожные приступы

Существует как повышенный риск РАС в детско-юношеской популяции с эпилепсией, так и повышенный риск судорожных расстройств среди детей и молодёжи с РАС. Коллективный риск развития РАС у детей с эпилепсией составляет 6,3%, что почти в 5 раз выше в выборках с наиболее высокой долей сопутствующей интеллектуальной недостаточности.[173,382,383] Частота судорожных приступов у людей с РАС и в общей популяции варьируется от 7 до 23%, достигая 46% в клинически установленных выборках.[170] Предполагается, что риск приступов не является повышенным у людей с РАС без интеллектуальной недостаточности. Факторы риска повышенной вероятности судорожных приступов у людей с РАС включают в себя интеллектуальную недостаточность (как уже отмечено), женский пол и низкие показатели гестационного возраста.[174] Определённые генетические нарушения, ассоциированные с РАС, такие как туберозный склероз, также могут способствовать риску судорожных приступов в раннем возрасте. Начало имеет бимодальное распределение, при этом в большинстве случаев первые приступы происходят в раннем детском возрасте и в подростковом возрасте, 20% первых приступов приходится на взрослый возраст человека с РАС.[170] Дети с РАС

и эпилепсией, как правило, проявляют больше проблемного поведения, независимо от когнитивного уровня.[382] Скрининг ЭЭГ не рекомендуется бессимптомным пациентам. Если клиническая история предполагает судорожные приступы и атипичный регресс, следует рассмотреть назначение ночного ЭЭГ-мониторинга. Реакция на стандартные противоэпилептические средства очень вариативна. По некоторым отчётам, может повышаться риск возникновения резистентной эпилепсии у людей с ранним началом приступов и глобальной задержкой развития.[384]

Гастроэнтерологические проблемы

Гастроэнтерологические симптомы, такие как боль в животе, запор, диарея, рефлюкс и проблемы пищевого поведения, чаще проявляются у детей и подростков с РАС, чем в группах с задержкой развития или типичным развитием.[385–387] Большое перспективное когортное исследование выявило различия в частоте стула и в пищевом поведении уже в возрасте 6-18 месяцев у детей, в последствии получивших диагноз «РАС».[388] По причине задержки речевого развития и атипичности сенсорного восприятия, либо неумения сообщить о боли люди с РАС с меньшей вероятностью сообщают о гастроэнтерологическом дискомфорте. Он может проявляться как беспокойство, нарушения сна и другие поведенческие симптомы, а не как проблемы ЖКТ.[387] Характеристики РАС, которые могут влиять на симптомы ЖКТ – сопротивление изменениям (проблемы с кормлением, запоры), сопутствующее тревожное расстройство (боль, проблемы с кормлением, двигательные нарушения пищевого тракта),[389] изменённое сенсорное восприятие (боль, проблемы с кормлением, запор). В настоящее время нет доказательств связи РАС с целиакией, специфической иммунной дисфункцией либо двигательными нарушениями пищевого тракта (таким как гастроэзофагеальный рефлюкс) у детей с РАС.

Следует учитывать, что эти нарушения распространены среди людей с РАС по крайней мере также часто, как в общей популяции, и об этом следует помнить, если в анамнезе есть симптомы заболеваний ЖКТ или поведенческие изменения.[390,391] Текущие исследования направлены на поиск различий в иммунологической функции, моторике ЖКТ и микробиоме людей с РАС.[392–394]

Среди детей с РАС[386] распространена пищевая избирательность. Ограниченный рацион может вызвать проблемы с ЖКТ, например, запор,[395] изменить кишечную микробиоту. Гастроэнтерологические нарушения следует рассматривать у пациентов с РАС, если проявляются типичные симптомы заболеваний ЖКТ, возбуждённость, отказ от пищи, нарушения сна.[387,396] Показания к обследованию ЖКТ зависят от конкретных симптомов. Подходы к лечению детей с РАС – такие же как при лечении других детей. Возможны модификации стандартных вмешательств для аккомодации под симптомы РАС, например, постоянное отслеживание поведения, сигнализирующего о запоре или энкопрезе.

Нарушения приёма пищи

Примерно три четверти детей с РАС испытывают проблемы с приёмом пищи, включая избирательность в еде, в том числе они могут отказываться от пищи из-за её текстуры, цвета, температуры, требуют соблюдения определённых ритуалов при приёме пищи, проявляют непреодолимую тягу к определённой пище.[397–399] Одно из проявлений поведенческого отказа – когда ребёнок удерживает еду во рту, проглатывает через силу, и затем возникает рвота. Часто с этим связаны такие проблемы как пикацизм (поедание несъедобного) и руминация (вызывание у себя

рвоты и повторное проглатывание содержимого желудка). Отмечается, что к 16 месяцам дети, которые впоследствии получают диагноз «РАС», более избирательны в пищевых предпочтениях, чем сверстники.[400] Проблемы с поведением за столом и выбором еды часто продолжаются и при взрослении. Частота пищевых проблем у детей и молодёжи с РАС может зависеть от ключевых симптомов – ограниченных шаблонов поведения и отличий в сенсорном восприятии запаха, вкуса и текстуры.[401]

Дети с задержкой развития могут также иметь задержку в развитии артикуляционного аппарата и отказываться от еды определённой текстуры, которую они физически не могут прожевать или проглотить. Дискомфорт приводит к отказу от еды, поэтому первоначальная оценка должна учитывать возможность наличия гастроэзофагеального рефлюкса, зубной боли, пищевой аллергии, непереносимости лактозы и хронического запора.[387] Если наблюдаются проблемы с артикуляционным аппаратом, показана оценка логопедом или эрготерапевтом.

Поскольку проблемы кормления столь распространены среди детей с РАС, в ходе плановых визитов следует собирать диетический анамнез. Дети с РАС имеют такую же физиологическую потребность в макроэлементах и микроэлементах, как другие дети. Как и другие дети в США, зачастую они потребляют недостаточно клетчатки, витамина D и кальция.[402] Редкие случаи тяжёлой формы дефицита питательных веществ, такие как рахит (витамин D),[403] цинга (витамин C)[404] и кератоконус (витамин A),[405] наблюдались у детей с РАС, имеющих тяжёлую форму отвращения к еде. Если для коррекции потребления витамина D и кальция используются добавки, важно убедиться, что дозировка подобрана правильно в соответствии с возрастом и полом ребёнка.[406] Пищевые продукты, обогащённые микроэлементами и витаминами, которые продаются в США, могут давать достаточное количество витаминов и минералов некоторым детям с пищевой избирательностью, так что дополнительные мультивитамины могут быть необязательны.[407] Консультация диетолога поможет родителям понять, достаточна ли питательная ценность диеты у их ребёнка.

Клиницист может дать семье следующие советы: необходимо предлагать ребёнку еду в определенные часы, не поощрять перекусы в произвольное время, развивать самостоятельность в приёме пищи с помощью базовых поведенческих подходов, обеспечить структурированность и предсказуемость приёмов пищи, минимизировать отвлекающие факторы. Детям с РАС следует предлагать новую еду много раз, чтобы она была им знакома. Проблемы кормления, затрудняющие получение питательных веществ ребёнком, влияющие на общее функционирование семьи, а также специализированные, такие как набивание рта, руминация, тяжёлые случаи пикацизма и отвращения к еде, скорее всего, потребуют помощи профессионалов, имеющих опыт работы с поведением, и/или терапий для артикуляционного аппарата (логопед или эрготерапевт). [408,409] Отказ от еды может происходить от дискомфорта, так что полезна будет консультация гастроэнтеролога. Установка гастростомической трубки и неоральное кормление следует рассматривать, только если соответствующее поведенческое вмешательство не принесло результата.

Ожирение

Риск избыточного веса и ожирения у детей и молодёжи с РАС выше, чем в общей популяции.[410–413] У людей с РАС меньше возможностей и, вероятно, меньше заинтересованности в активном отдыхе, участии в спортивных секциях, имеются пищевые привычки, часто включающие высокоэнергетические продукты. Есть вероятность, что они принимают прописанные препараты (атипичные нейролептики, антипсихотики, противосудорож-

ные), которые зачастую приводят к набору избыточного веса. Нарушения сна могут также развить их предрасположенность к ожирению. Работники первичного звена здравоохранения должны отслеживать ИМТ ребёнка в зависимости от возраста в контексте медицинского наблюдения и работать с подлежащими влиянию факторами риска в режиме упреждения. Программы, направленные на нормализацию веса у детей и молодых людей типичного развития, могут потребовать модификации для успешного применения у пациентов с РАС.[414]

Здоровье полости рта

У детей с РАС часто присутствуют нелеченные заболевания полости рта. С ребёнком сложно договориться о сотрудничестве при осуществлении гигиены полости рта и получении профессиональной стоматологической помощи. Даже если услуги возможно оплатить через страховку, дети с РАС реже посещают стоматолога.[415] В наличии мало данных о распространённости кариеса и заболеваний дёсен у детей с РАС. Как и с другими детьми, в упреждающих рекомендациях необходимо сказать об обязательной гигиене полости рта и при необходимости посоветовать фторсодержащие пасты с раннего возраста. Поведенческие стратегии могут быть полезны для предотвращения необходимости седации при оказании стоматологической помощи.

Пикацизм

Бывает, что дети и молодые люди с РАС кладут в рот несъедобные предметы намного позже периода раннего развития (когда это является нормой). Случаи пикацизма встречаются примерно у четверти детей дошкольного возраста с РАС, и документально зафиксировано, что это продолжается и в более старшем возрасте у людей с интеллектуальной недостаточностью.[416,417] Устойчивость пикацизма можно отнести на счёт сенсорных отличий, персевераций или навязчивостей и орального изучения окружающей среды. Клиницисты должны знать о возможной устойчивости пикацизма у детей и молодых людей с РАС в связи с риском проглатывания ядовитых веществ, отравления свинцом, потенциального инфекционного заражения, механического повреждения ЖКТ инородными телами (от батареек до безоаров).[418] При проявлении острых абдоминальных симптомов у ребёнка с пикацизмом нужно помнить о том, что причиной может быть непроходимость или перфорация кишечника. В целом в популяции пикацизм связывается с дефицитом железа.[419] В контексте первичного звена здравоохранения детям с пикацизмом предлагается лабораторный мониторинг дефицита свинца и железа в крови. Поведенческое вмешательство включает в себя подкрепление соответствующего поведения, обязательное наблюдение взрослого, и организацию безопасной среды.

Проблемы со сном

Нарушения сна распространены среди людей с РАС и могут быть связаны с обострением проблемного поведения в дневное время.[420–427] Проблемы с засыпанием и поддержанием сна встречаются у 50-80% детей с РАС.[428] Дети, впоследствии получающие диагноз «РАС», как правило, к 30 месяцам имеют документально зафиксированные проблемы со сном.[429] Проблемы сна у людей с РАС сохраняются в более старшем возрасте, они проявляются у почти половины подростков с РАС.[430] Подростки чаще имеют укороченную продолжительность сна (а в дневное время ощущают сонливость) и задержку засыпания, по сравнению с детьми раннего возраста. Дети раннего возраста чаще сопротивляются укладыванию, страдают парасомниями и ночными пробуждениями. Причины повышенной частоты нарушений сна у детей и молодых людей с РАС могут включать в себя отличия в метаболизме мелатонина,[431] нарушение развития других важных для сна нейротрансмиттерных систем и, в числе прочего, отсутствие социальных ожиданий.

Генетические нарушения, такие как синдром Смит-Магенис, ассоциированы как с РАС, так и с нарушениями сна.[432] Биологические причины нарушения сна, не уникальные для детей с РАС, могут включать в себя Синдром беспокойных ног, который, возможно, связан с низким запасом железа в организме,[433] сопутствующими неврологическими или поведенческими диагнозами, такими как эпилепсия, тревожность, СДВГ и аффективные расстройства. Наиболее распространённая причина задержки засыпания и ночного бодрствования – выученное поведение. Как и с другими детьми, обследование ребёнка с РАС, у которого есть проблемы с засыпанием, ночными пробуждениями и/или ранним подъёмом должно рассматривать историю медицинских коморбидностей, которые могут служить причиной прерывания сна, например, гастроэзофагеальный рефлюкс, судорожные приступы, астма, аллергия, экзема, энурез. Храп может говорить об обструктивном апноэ сна. Чтобы это понять, необходимо направить ребёнка на дополнительное обследование. Дети, которые играют в компьютерные игры, проводят время у экрана незадолго до отхода ко сну, позже засыпают и могут испытывать проблемы с засыпанием.[434,435] Беспокойный сон и ночные пробуждения предполагают необходимость лабораторного исследования уровня ферритина и других индикаторов для определения уровня запасов железа в организме.[428] Бывает полезно изучить домашнее окружение: возможно сон нарушается шумом или чем-то ещё. Также необходимо рассмотреть порядок отхода ко сну и реакцию родителей на ночные пробуждения, предложить поведенческие подходы к решению проблемы. Существуют эмпирические данные, подтверждающие эффективность обучения родителей для осуществления поведенческих вмешательств в отношении детей с РАС, имеющих нарушения сна.[425,436–440] Поведенческое вмешательство включает в себя установление родителями порядка отхода ко сну, они должны чётко устанавливать ожидания, что ребёнок спит в собственной постели. Такие правила порой сложно принимаются ребёнком с РАС, который может не понимать важности социальных договорённостей относительно времени сна, проявлять повторяющиеся ритуалы и коморбидную тревожность или СДВГ. Несмотря на эти проблемы, поведенческие методы достигают успеха при постоянстве применения.[440] В текущий момент нет ни одного препарата, одобренного Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для лечения бессонницы у детей с РАС или без РАС. Любые выбранные медикаменты следует начинать с малых дозировок, необходим мониторинг нежелательных эффектов.[427] Засыпанию может помочь приём мелатонина[441,442] в дозировке 1 - 6 мг[443] и поддержание уровня с помощью мелатонина пролонгированного высвобождения.[442] Неблагоприятные эффекты редки, это кошмары. Часто для помощи засыпанию и против ночных пробуждений детям прописываются альфа-адренергические препараты (например, клонидин) и антигистаминные препараты (димедрол), но в литературе мало данных в поддержку их применения.[444,445] Нарушенный сон ассоциируется с проблемным поведением ребёнка с РАС в дневное время,[446] если решить одну из проблем, возможно, уйдёт и другая.

Убегание

Несчастные случае, в том числе утопление – основная причина заболеваемости и смертности детей и молодёжи с нарушениями развития, включая РАС.[447,448] Дети и молодые люди с РАС могут плохо осознавать социальные договорённости и правила жизни в обществе, проявлять импульсивность и преследовать персеверативные интересы, что приводит их в потенциально опасные ситуации, на водоёмы и оживлённые магистрали. Когда они уходят куда глаза глядят (иногда говорят «убегают») (англ. wandering,

elopement), то ставят себя в опасное положение. Убегание, если оно есть в анамнезе, должно стоять в списке проблемного поведения в качестве сопутствующего диагноза у пациентов с РАС.
В онлайн исследовании на предмет убегания было опрошено 1218 семей, воспитывающих детей с РАС.[447] Почти у половины детей от 4 до 10 лет были случаи убегания. Почти половина из этих детей отсутствовали настолько долго, что родители обращались в полицию. Примерно две трети этих детей попадали ситуации с риском наезда автомобиля, и почти одна треть детей подвергались риску утопления. Данные национального исследования показали, что в прошлом году примерно треть родителей детей с РАС зафиксировали попытки побега ребёнка (с нарушениями интеллекта и без).[449] Проблема убегания может сохраняться и у взрослых людей с РАС.

В исследовании (*Anderson et al*[447]) родители называли такие наиболее частые предполагаемые причины убегания: ребёнок любит бегать, ребёнок пытался попасть в желаемое место (например, в парк), стремился к объекту своего интереса (например, к воде), убегал от тревожащих сенсорных стимулов. Поскольку риск убегания тем выше, чем тяжелее симптомы РАС, и в случае сопутствующих нарушений интеллекта, в наибольшей опасности оказываются люди с ограниченными речевыми способностями, которые не могут назвать своё имя, адрес, номер телефона. Полиция может интерпретировать вызванную страхом агрессию как враждебное поведение. Предотвращение – наиболее важное вмешательство при убегании. Родители, принявшие участие в большом общенациональном опросе по детям с особыми потребностями, сообщают, что для предотвращения убегания они используют, главным образом, физические и электронные заграждения, особенно если речь идёт о детях с нарушениями интеллекта.[447,449] Информация о предотвращении и коррекции убегания для родителей и клиницистов доступна на этом ресурсе: *http://nationalautismassociation.org/big- red-safety-box/.* Постоянный адекватный надзор взрослого важен в любой обстановке: в школе, дома и в общественных местах. Семьи отмечают, что повышенный надзор приводит к повышению стресса в семье. Нужно приобрести защиту от отпирания, ограждения, систему сигнализации, персональный прибор GPS, идентификационные браслеты либо другие идентификаторы. Местные правоохранительные органы могут поддерживать GPS-отслеживание. Предлагается предупредить соседей, местные правоохранительные органы, проверить и обезопасить близлежащие бассейны и составить семейный план экстренного реагирования. Если импульсивность и гиперактивность приводят к убеганию, можно рассмотреть применение медикаментов как часть общего плана. Аналогичным образом решение проблем со сном приобретает особую важность, если есть вероятность убегания ночью. Обучение навыкам безопасности и надлежащего поведения в общественных местах важно для предотвращения опасных ситуаций. Любому ребёнку с РАС, независимо от когнитивного уровня, угрожает опасность в случае убегания.[449]

Двигательные нарушения

Растёт понимание, что у людей с РАС может быть диспраксия и другие неврологические проблемы. У детей с РАС чаще бывают тики.[450] Отличить сложные тики от двигательных стереотипий бывает сложно.

В DSM-5 как возможное сопутствующее заболевание при РАС была добавлена кататония. Медленное начало движения, ухудшение моторных функций лечат лоразепамом, электросудорожной терапией и поведенческим вмешательством, но эти терапии не имеют под собой сильной доказательной базы.[451] Поздняя потеря двигательных навыков в подростковом возрасте должна навести на мысль о направлении к неврологу, чтобы причины были раскрыты. Регресс в рече-

вом развитии и социальной заинтересованности, проявляется примерно у четверти детей. Его замечают чаще всего в возрастной период от 18 до 24 месяцев. Более поздний регресс требует отдельного обследования.

Сопутствующие поведенческие нарушения

Сопутствующие поведенческие симптомы: гиперактивность, дефицит внимания, агрессия, вспышки гнева и самоповреждающее поведение. Хотя эти поведенческие проявления не входят в число основных характеристик РАС, они обычно мешают функционированию в школе, дома и в обществе, существенно добавляют проблем семье.[293,294,381,452–457]

Психиатрические заболевания, такие как СДВГ, тревожность, ОКР, эмоциональные и поведенческие расстройства и др. выявляются у 70–90% детей и молодых людей с РАС.[458,459] Поведенческие проблемы оказывают значительное влияние на здоровье и качество жизни детей и подростков с РАС, их семей.[460]

В соответствии с рекомендациями ААП, дети и подростки с РАС, как и остальные, должны проходить регулярный скрининг на поведенческие и/или эмоциональные нарушения.[461] Поведенческое воздействие на функционирование дома и в школе часто оценивается в ходе школьного тестирования с помощью опросников, заполняемых родителями и учителями, например, *«Behavior Assessment System for Children, Third Edition, Parent Rating Scales»*[79,462] или *«Child Behavior Checklist»*.[82,463,464]

Если меняются поведенческие симптомы, следует искать источники физического дискомфорта и пробовать поведенческое вмешательство.[465] Если поведенческое вмешательство не помогает справиться с проблемным поведением, либо недоступно в данный момент, можно рассмотреть варианты медикаментозного лечения *(см. инструкции по медикаментозным назначениям в Таблице 10)*.

СДВГ

Изменения в критериях DSM-5 позволили диагностировать другие заболевания, описанные в DSM-5, в дополнение к РАС, что способствует поиску оптимальной терапии. Примерно половина детей и молодых людей с РАС также может соответствовать диагностическим критериям СДВГ.[459] Педиатры должны помнить, что некоторые дети, у которых впоследствии диагностировано РАС, первоначально могли получить диагноз «СДВГ».[69] Симптомы СДВГ могут в дальнейшем затруднять социальное функционирование детей с РАС из-за невнимательности к социальным сигналам и импульсивности. Существуют стандартные шкалы оценки симптомов СДВГ. Но эффективность их применения в отношении людей с РАС пока не получила подтверждения. Тем не менее, они могут пригодиться для определения клинических последствий симптомов для конкретного пациента и для мониторинга терапии.

Тем не менее важно провести дифференциальную диагностику дефицита внимания и гиперактивности в контексте речевых нарушений и персеверативных зацикленностей, часто сопутствующих РАС. Дети с задержкой речевого развития могут казаться более невнимательными. Если от ребёнка с РАС ожидаются действия (в том числе работа в школе), которые он не способен понять и выполнить, он может вовлекаться в определённое поведение, чтобы избежать задания, что может быть расценено как невнимательность и гиперактивность. Пациенты с РАС могут сосредотачиваться на своих навязчивых интересах, и отвлекаться на внутренние размышления, а не на внешние стимулы. Оценка такого симптома как невнимательность или импульсивность включает в себя оценку речевого уровня и способностей к обучению. Соответствующая модификация образовательного процесса, использование в ходе обучения речевых конструкций, которые ученик может понять – важный компонент успешного вмешательства. Поведенческие методы должны

подкреплять работу над заданием. Следует разбивать задачу на этапы, каждый из которых ребёнок может успешно выполнить, включать перемены для отдыха (часто с сенсорным компонентом) под наблюдением взрослого. Те же медикаменты, что используются против симптомов СДВГ у детей без РАС, применяются в аналогичной дозировке для детей с РАС.[466] Важен постоянный мониторинг, поскольку дети с РАС могут быть подвержены более высокому риску неблагоприятных эффектов[467] *(Таблица 11)*. Оценка детей на предмет возможного сопутствующего диагноза «СДВГ» также должна включать в себя проверку на сопутствующий диагноз «тревожное расстройство». [464,466]

Тревожные расстройства

Система классификации DSM-5 разделяет тревожные расстройства на собственно тревожное расстройство, селективный мутизм, специфическую фобию, социальную фобию, паническое расстройство, агорафобию и генерализованное тревожное расстройство, а также тревожное расстройство неуточнённое. Тревожные расстройства есть у 40-66% детей школьного возраста и взрослых с РАС.[458,459] Тревожные расстройства наиболее часто выявляются у детей с РАС с типичными когнитивными и речевыми способностями.[468,469] Симптомы могут проявляться в раннем детстве в форме проблемного поведения, например, в чрезмерной реакции на стимулы. Биологическая предрасположенность как к РАС, так и к тревожности, может быть вызвана общими генетическими факторами и/или изменённой нейрофизиологической реакцией на стресс.[470]

Ключевые симптомы РАС снижают способность человека с РАС предугадывать действия и интерпретировать мнения других людей, что может постоянно держать его в состоянии повышенного беспокойства. Повторяющееся поведение, возможно, отчасти помогает сохранять предсказуемость, поэтому тревога может приводить к усилению стереотипного поведения или зацикленных мыслей. При оценке тревожности следует учитывать требования к речевому уровню, предъявляемые средой, академические ожидания, социальные, а также базовые страхи и фобии. Молодым людям с РАС может не хватать речевых способностей или понимания, чтобы описать свои симптомы. Получение информации из нескольких источников, поиск поведенческих проявлений, связанных с контекстом, поможет корректно идентифицировать тревожность у пациентов с РАС.[471] Серьезные доказательства, полученные в РКИ, поддерживают применение когнитивно-поведенческой терапии при симптомах тревожности у детей школьного возраста с РАС, особенно с теми, чей интеллект в пределах нормы.[295,298,472–475] Тревожность может ассоциироваться с проблемами ЖКТ и сенсорной симптоматикой.[389] Некоторые люди считают, что сенсорное перенаправление или сенсорные занятия, используемые в контексте поведенческой программы, помогают ослабить тревожные ощущения. Другие обнаруживают, что симптомы облегчаются при введении распорядка и структуры, в случае если тревожность усиливается неопределённостью или ассоциирована с недостаточной либо чрезмерной реакцией на сенсорные стимулы.[377] Немедикаментозные подходы, такие как биологическая обратная связь и цифровые подходы к саморегуляции, проходят оценку на предмет терапевтического потенциала. Медикаменты, применяемые против тревожности в общей популяции, можно рассматривать в общем плане терапии для детей и молодых людей с РАС (*психофармакотерапия для детей с РАС и тревожностью* описана в *Таблице 11*).

Аффективные расстройства

Депрессивные расстройства более распространены среди детей и взрослых с РАС, чем в общей популяции. Доли взрослых и детей с сопутствующей депрессией существенно

варьируются в пределах 12-33%.[458,476,477]

Симптомы депрессии с большой вероятностью приведут к двойному диагнозу – «ментальные нарушения» и «нарушения развития» у подростков и взрослых с РАС, нежели чем у детей. Сочетание аффективных расстройств с РАС может быть ассоциировано с генетическими и нейробиологическими факторами, а также внешнесредовыми факторами, связанными с хроническим стрессом и сложностью понимания социальных ситуаций. Как приподнятое, так и подавленное настроение могут представлять собой поведенческие симптомы у молодых людей с РАС. Перемены в эмоциональных проявлениях, уровне вовлечённости, привычках сна и питания, могут быть симптомами аффективного расстройства. Попытки самоубийства среди людей с РАС происходят чаще, чем в общей популяции. Факторы риска – виктимизация со стороны сверстников, поведенческие проблемы, принадлежность к расовому или этническому меньшинству, мужской пол, низкий социально-экономический статус, низкий уровень образования.[478] ААП рекомендует скрининг на депрессию среди пациентов старше 12 лет. До разработки специфичных для РАС инструкций следует применять те же подходы, что применяются для всех подростков в группе риска по депрессии.[479]

Как и с типично развивающимися пациентами, оценка на наличие депрессии и других аффективных расстройств у детей и молодых людей с РАС должна учитывать семейный анамнез, внешние факторы в ретроспективе, вероятность попадания в организм токсичных веществ, наличие коморбидностей. При депрессии скоординировано применяются следующие вмешательства: поддерживающая терапия, когнитивно-поведенческая терапия и, при показаниях, медикаментозное лечение (*применение медикаментов описано в Таблице 11*). Не было доказано, что использование антидепрессантов для лечения людей с РАС решает проблемы агрессии, а на тревожность эти медикаменты воздействуют противоречиво.[480] Рекомендации по медикаментам основываются на данных педиатрической популяции в целом и экспертном консенсусе.[469]

Критерии DSM-5 в отношении биполярного расстройства включают в себя изменения в активности, энергичности и настроении. Безречевому человеку с РАС может быть сложно поставить диагноз. Сочетание биполярного расстройства и РАС у людей с типичным интеллектом варьируется от 6 до 21%.[481] Пожизненный диагноз «биполярное расстройство» у взрослых с РАС присутствует в 9% случаев.[458]

Нарушения на основе ОКР

Хотя ограниченное и повторяющееся поведение является симптомом РАС, некоторые люди с РАС могут одновременно иметь диагноз «ОКР». Обсессии – постоянные, вызывающие страдания повторения нежелательных мыслей, образов, импульсов. Компульсии – повторяющиеся по жёстким правилам действия или мысли с целью снижения тревожности. В отличие от стереотипного поведения при РАС, компульсии обычно следуют за обсессиями, снижают тревожность, и они возникают не по желанию человека и не воспринимаются им как приятные.[482] По классификации DSM-5, расстройства на основе ОКР включают в себя патологическое накопительство, экскориационное расстройство (невротическое расчесывание кожи), трихотилломанию, лекарственно-индуцированное обсессивно-компульсивное и связанное расстройство, вызванное другим заболеванием обсессивно-компульсивное и связанное расстройство. Персеверации, ассоциированные с РАС, могут качественно отличаться, быть менее сложными, чем повторяющиеся назойливые мысли и действия при ОКР.[483] Повторяющиеся действия в целом могут помочь человеку с РАС вернуть ощущение предсказуемости. у молодых людей с РАС тревожность, фобии и/или депрессия иногда сосуществуют с ОКР.

Поведенческие подходы рекомендованы как терапия первой линии при симптомах ОКР, их применение зависит от речевого и когнитивного уровня пациента. Когнитивно-поведенческая терапия, в том числе экспозиция и предотвращение реакции с применением селективных ингибиторов обратного захвата серотонина или без, подтверждена исследованиями как наиболее эффективная для молодых людей с ОКР, у которых нет РАС. Когнитивно-поведенческая терапия может быть менее эффективна, реже приводить к ремиссии у молодых людей, одновременно имеющих диагноз «РАС».[484] *(медикаментозное лечение описано в Таблице 11).*

Деструктивные расстройства поведения: агрессия, самоповреждающее поведение, истерики

Деструктивное поведение, такое как агрессия, самоповреждение, истерики, усложняет уход за человеком с РАС. Поведенческие вспышки могут возникать в ответ на стрессовые события в среде, быть реакцией на состояние здоровья, иметь функцию коммуникации или быть симптомом, подтверждающим сопутствующий психиатрический диагноз.[485] Функциональный анализ поведения и реализация поведенческих методов – важный первоначальный шаг в работе с проблемным поведением.[486]

Предлагаемый исследователями *(McGuire et al)* путь – лечение раздражительности, которая приводит к деструктивному поведению у молодых людей с РАС, в организациях первичного звена здравоохранения.[485] Деструктивное поведение может служить коммуникацией в целях избегания выполнения требований либо нежелательной ситуации. Если поведение достигает своей цели, оно может стать частью поведенческого шаблона. При появлении новых тяжёлых форм поведения требуется рассмотреть потенциальные причины со стороны состояния здоровья *(см. Таблицу 12)*. Фармакотерапия должна рассматриваться, если не выявлено заболеваний, явившихся причиной поведения, если поведение ассоциировано с раздражительностью и не корректируется доступными поведенческими вмешательствами или связано с диагностированными сопутствующими поведенческими нарушениями, такими как тревожность, аффективные расстройства, расстройства мышления и/или СДВГ.

От 8 до 68% детей с РАС проявляют агрессивное поведение (в зависимости от строгости определения «агрессивного поведения»).[454] Агрессивное поведение по опроснику *«Child Behavior Checklist»* наблюдалось у четверти детей, посещавших клинику для детей с РАС, и эта доля была одинаковой во всём возрастном диапазоне – от 2 до 16 лет. Агрессия была ассоциирована с гиперактивностью, низкими когнитивными навыками, нарушениями сна и интернализацией, например, тревожностью. Связи с гендерным признаком не было. В ходе исследований наблюдался более высокий уровень агрессии у детей с более низкими адаптивными навыками и более частым повторяющимся поведением (исследовались дети с РАС).[487] Решение сопутствующих проблем со сном и гиперактивностью может быть полезным пунктом в плане лечения,[488] куда входит поведенческое вмешательство для работы с агрессией и целенаправленная фармакотерапия.[487]

Самоповреждающее поведение отмечается у 40-50% людей с РАС в какой-либо момент жизни[489] и может возникать чаще у людей с РАС, которые также проявляют агрессию и испытывают проблемы со сном.[490] Самоповреждающее поведение у людей с РАС может быть повторяющимся и самостимуляционным (расчёсывания, пикацизм, руминация). Битьё головой о твёрдые поверхности, удары рукой в голову могут происходить во время истерики. Также как агрессия и другие виды деструктивного поведения, самоповреждающее поведение может служить коммуникацией с целью избегания требований или ситуаций, которые

нежелательны для человека с РАС. Тип самоповреждающего поведения может измениться, если вмешательство, направленное на предотвращение или блокирование, не воздействует на причину, лежащую в основе поведения.

Устойчивость самоповреждающего поведения у людей с РАС зависит от степени ограниченности когнитивных и речевых способностей, наличия гиперактивности, импульсивности, повторяющегося поведения и повышенных трудностей в социальном взаимодействии.[491] Есть связь между самоповреждающим поведением и определёнными генетическими нарушениями, ассоциированными с РАС. Так, при синдроме Лёша—Нихена человек может сильно кусать себя. Самоповреждающее поведение ассоциировано с генетическими нарушениями, которые также ассоциированы с РАС, например Синдром Корнелии де Ланге, синдром ломкой Х-хромосомы и Синдром Смит-Магенис.[492] В случае агрессивного, самоповреждающего и деструктивного поведения, работник первичного звена здравоохранения должен на постоянной основе проводить оценку безопасности ребёнка и семьи. Если поведение небезопасно, и терапевтический план не добивается цели, следует дать направление в специализированные службы и на поведенческое вмешательство.

Психофармакологические подходы

Использование медикаментов для коррекции поведенческих и психиатрических симптомов у детей и молодых людей с РАС существенно возросло после публикации клинических отчётов ААП в 2007 году.[493,494] С учётом нехватки специалистов, всё чаще медикаментозная терапия применяется в организации первичного звена здравоохранения, в том числе выписываются атипичные антипсихотики.[495,496] Большие национальные исследования запросов на страховое возмещение в «Medicaid» и коммерческие страховые компании показывают, что доля психофармакологических предписаний для пациентов с РАС составляет от 56 до 65%.[476,493,497] Один и более психотропный препарат прописывают для 1% детей младше 3 лет, для 10–11% детей в возрасте от 3 до 5 лет, для 38–46% детей в возрасте от 6 до 11 лет и для 64–67% подростков в возрасте от 12 до 17 лет.[498,499] Психотропные препараты используются тем больше, чем больше возраст, чем ниже когнитивные способности, чем чаще проявляется проблемное поведение, либо если имеется интеллектуальная недостаточность или сопутствующий психиатрический диагноз.[476,497–501] Назначение медикаментов также зависит от демографических факторов, таких как раса, этническая принадлежность и регион проживания.[497,498,502] Уровень полифармакотерапии варьируется от 12% в регистрационной когорте, привлечённой к опросу в диагностической клинике,[499] до 29–35% в крупномасштабных исследованиях запросов на страховое возмещение «Medicaid».[476,493]

Медикаментозное лечение может быть полезным для терапии сопутствующих симптомов или нарушений. Клиницист должен тщательно взвесить потенциальные риски и ожидаемую пользу, прежде чем делать назначение для коррекции поведения и использовать психотропные препараты в составе комплексного терапевтического подхода. Клиницист, делающий назначение препарата, должен знать показания и противопоказания, дозировку, потенциальные нежелательные эффекты, лекарственное взаимодействие и требования к мониторингу состояния пациента.[6] В *Таблице 10* приведены принципы назначения препаратов, а в *Таблице 11* перечислены фармацевтические варианты для распространённых кластеров поведенческих симптомов. Психофармакогеномическое тестирование на генетические варианты, повышающие вероятность неблагоприятных эффектов – зарождающаяся область точной медицины. Например, для принятия решения о назначении селективных ингибиторов

обратного захвата серотонина (СИОЗС), несмотря на ограниченные в настоящий момент данные, врач должен рассмотреть статус метаболизаторов CYP2D6 и CYP2C19.[503,504] В момент публикации этого отчёта данные о пользе психофармакогеномического тестирования ограничены, что в свою очередь ограничивает возможность использования страховки для многих пациентов. Ожидается, что рекомендации тестирования будут быстро меняться по мере появления новых исследовательских данных.[503–505]

Области психофармакологических исследований

По мере роста понимания нейробиологии РАС могут быть разработаны новые психофармакологические препараты, которые будут лучше справляться с сопутствующими симптомами и/или компенсировать основные дефициты. Среди потенциально важных линий исследований – медикаменты, которые будут модулировать метаболизм возбуждающих нейромедиаторов (таких как глутамат и гамма-амино бутировая кислота), блокировать ацетилхолинэстеразу и/или рецепторы никотиновой кислоты, и действовать как гормоны, которые естественным образом развивают социальную привязанность (такие как окситоцин и вазопрессин). Исследования охватывают вновь разработанные формулы препаратов, а также проверяется возможность перепрофилирования существующих медикаментов, предназначенных для лечения других заболеваний.[506–509]

Лучшее понимание нейробиологии, лежащей в основе симптомов РАС, даст возможность поиска целенаправленных психофармакологических вмешательств. Важной областью исследований является использование психофармакогенетики для выявления пациентов, которым с точки зрения генетики терапия подойдёт, и тех, для кого высок риск нежелательных эффектов того или иного препарата.[510]

Интегративные, комплементарные и альтернативные терапии

Несмотря на достижения в понимании нейробиологии РАС, остаётся много вопросов, например, почему появляется РАС, и как лучше его лечить. Часто семьи рассматривают нутрицевтические вмешательства и немедицинские терапии без научно обоснованной базы, чтобы справиться с симптомами, против которых оказываются бессильны обычные терапии, либо если доступ к общепринятым терапиям ограничен. Работники первичного звена здравоохранения часто получают вопросы относительно нестандартных вмешательств, используемых в интегративной практике либо рекламируемых в интернете, популярных изданиях, другими семьями, знаменитостями.[511–516] Организация *«National Center for Complementary and Integrative Health»* поддерживает веб-сайт, где обсуждается актуальная информация о новых терапиях для людей с РАС.[517] В прошлом десятилетии проведено и рассмотрено в клинических испытаниях множество вмешательств на основе пока не доказанных теорий причин РАС. Испытания с должным дизайном подтвердили эффективность некоторых вмешательств, таких как добавление в диету мелатонина, и опровергли другие, например, применение секретина.[518] Многие вмешательства, хоть и по-прежнему широко применяемые, остаются недоказанными.

Комплементарные терапии часто привлекают семьи, поскольку претендуют на коррекцию биологических причин поведенческих симптомов. Бывает, что результаты этих вмешательств обсуждаются с оптимизмом, но зачастую они не соответствуют критерию воспроизводимости, который применяется в отношении общепринятых терапий. От 28 до 74% детей с РАС получают по крайней мере одну комплементарную терапию, а обычно и больше.[519–521] Хотя применение новых терапий распространено в отношении детей с различными нарушениями развития, раздражительные или

чрезмерно активные дети с РАС, с пищевой аллергией, с большей вероятностью получают дополнительную терапию.[522] Дополнительные, альтернативные и интегративные методы терапии при РАС можно сгруппировать по трём областям: (1) натуральные продукты (травы, витамины, минералы, пробиотики), (2) духовно-телесные практики (йога, хиропрактика, массаж, акупунктура, прогрессивная релаксация и символ-драма), (3) другие терапии (в т.ч. традиционная медицина и натуропатия).[517]

Диетологические вмешательства для коррекции симптомов РАС воспринимаются многими семьями положительно, поскольку они натуральны и не несут неблагоприятных эффектов. Часто из диеты исключаются глютен и казеин в попытке улучшить ключевые симптомы РАС, вне зависимости от наличия аллергии или целиакии.[523,524] Двойные слепые клинические испытания пока не подтвердили эффективность диеты.[524,525] Вопрос, полезно ли это или другие диетологические вмешательства для подгруппы детей с проблемами ЖКТ, требует дополнительных исследований. Дети могут получать адекватное питание на бесказеиновой диете с использованием добавок кальция и витамина D. При выборе диеты рекомендуется получить консультацию диетолога.[406] Возможно, улучшение состояния здоровья в других областях влияет на поведенческие симптомы (например, изъятие из диеты молочных продуктов может снизить раздражительность, вызванную непереносимостью лактозы).Диетические добавки часто даются детям с избирательностью в еде, чтобы компенсировать ограниченность диеты.[406] Однако многие дети с РАС получают витамины и минералы в целях коррекции предполагаемых биохимических отклонений, как предполагается, уникальных для РАС. Популярны следующие добавки: витамин D,[526,527] витамин B12,[528] витамин B6 с магнием,[529] omega-3 жирные кислоты[530] и мультивитаминные препараты. Существующий на данный момент массив исследований содержит противоречивые данные в отношении применения витаминных добавок для коррекции симптомов РАС. На сегодня нет неопровержимых доказательств, что людям с РАС требуется иной уровень потребления питательных веществ и витаминов, нежели эталонный рекомендованный суточный уровень потребления (*https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK225472/*). Отсроченный риск высоких доз пищевых добавок не изучен.[531] Хотя биологически правдоподобно, что нехватка в организме матери фолиевой кислоты может увеличивать риск РАС, в настоящий момент нет доказательств, что добавление в рацион витаминов группы B оказывает терапевтический эффект, если ребёнок является носителем распространённых вариантов мутации гена MTHFR.[532,533] Из распространённых добавок мелатонин показал свою безопасность и эффективность в терапии нарушений сна у детей с РАС.[428]

Небиологические вмешательства, используемые для коррекции симптомов РАС, пользуются популярностью и много изучаются. Исследования дают противоречивые результаты относительно влияния на симптомы РАС у детей музыкальной терапии,[534] йоги,[535,536] массажа[537] и иппотерапии,[538,539] но в отношении ключевых дефицитов РАС данные исследований пока не подтверждают эффективность этих терапий. В настоящее время нет доказательств в подтверждение эффективности тренинга слуховой интеграции (auditory integration training), при котором с целью изменения обработки слуховой информации пациенту дают слушать модифицированный звук через наушники.[540] Существующие на данный момент исследования недостаточны, чтобы подтвердить эффективность танцевальной, театральной и мануальной терапии.[541]

Медицинские вмешательства, применяемые в нестандартных целях, также иногда назначаются при симптомах РАС. Клинические исследования не

подтверждают эффективность противогрибковых препаратов, иммунотерапии и гипербарической оксигенации. Что касается хелирования детей с РАС, помимо того, что нет подтверждающих эту терапию научных данных, учёные выражают обеспокоенность безопасностью детей и предостерегают от неё.[516]

Как обычно, при выборе новой терапии родители должны совместно с терапевтической командой выявить целевые симптомы, на которые они рассчитывают повлиять, и создать систему мониторинга для отслеживания изменений. Вмешательства должны осуществляться поэтапно, чтобы можно было чётко выделить факторы изменений. Важно, чтобы провайдер услуг в модели «medical home» сотрудничал с семьёй при выборе и мониторинге безопасных и эффективных вмешательств.[542]

РАЗДЕЛ 6: РАБОТА С СЕМЬЁЙ

Семья играет ключевую роль в эффективном лечении ребёнка с РАС. Появилось понимание того, что сам пациент и его семья являются партнёрами специалистов во всех аспектах планирования личной, региональной и национальной повестки по РАС, и это сформировало подходы к предоставляемым услугам и к планированию исследований.[543] В контексте пациент-центрированного и семья-центрированного подхода к медицинскому обслуживанию клиницист должен предоставлять семье информацию о состоянии здоровья ребёнка и включаться в уважительный диалог. В помощь клиницисту существуют различные ресурсы, например пособие, разработанное организацией «*Autism Speaks*» (*https://www. autismspeaks.org/tool-kit/atnair-p-guide-providing-feedback-families-affected-autism*). Оно содержит подробное руководство о том, как говорить с семьёй о диагнозе, вести диалог и давать обратную связь.

Влияние РАС на семью

Наличие в семье ребёнка с РАС существенно влияет на всех остальных членов семьи и на общество. Родители детей с РАС живут в ситуации повышенного стресса[544,545] и повышенных расходов,[546] по сравнению с родителями, у которых нет ребёнка с РАС. Более половины родителей вынуждены сокращать рабочие часы или бросать работу в связи с необходимостью заботиться о ребёнке.[547] Наибольшие социальные расходы, связанные с РАС – на специальное образование, поддерживаемое проживание и потерянное рабочее время лица, осуществляющего уход.[4] Взаимная поддержка семей, воспитывающих детей с РАС, способна снизить родительский стресс, уменьшить негативные настроения и усилить позитивное восприятие.[548] Родители, понимающие больше о состоянии здоровья своего ребёнка с РАС, могут добиваться более интенсивных и подходящих ребёнку услуг.[549]

Одна из лучших практик – предоставление семье контактной информации группы поддержки семей в период постановки диагноза. Это может быть локальная группа с взаимодействием в очном режиме и проведением совместных мероприятий, либо сообщество в интернете.[550] У многих родителей нет времени либо склонности в момент постановки диагноза общаться с другими семьями, воспитывающими ребёнка с РАС, но они смогут оценить эту поддержку позже, когда столкнутся с необходимостью вести ребёнка в детский сад или школу, в момент переходного возраста и взросления. Национальные группы поддержки, адресующие свою работу более широкому сообществу детей и молодёжи с особыми потребностями (такие как «*Family Voices*» и «*Parent2Parent*»), специфичные для аутизма национальные группы поддержки и организации (такие как «*Autism Speaks*» и «*Autism Society*») и местные организации эффективно помогают семьям получать информацию и ощущать поддержку. Клиницист должен ознакомиться с национальными и местными источниками поддержки и информации,

чтобы при постановке диагноза дать семье ссылки на веб-сайты, номера телефонов и при необходимости напомнить их. Информацию по каждому штату об имеющихся услугах и программах, поддерживаемых Бюро по охране здоровья матери и ребёнка можно найти в сети Интернет (*https://mchb.hrsa.gov/maternal-child-health-initiatives/autism*). Важно чтобы провайдеры услуг добивались наличия обучающих материалов на других языках, узнавали, какие ещё ресурсы есть на местном уровне для поддержки разнообразных культурных групп среди своих клиентов.

Коморбидные нарушения, такие, как интеллектуальная недостаточность и/или психиатрическое заболевание, усугубляют негативное воздействие диагноза «РАС» на функционирование семьи и снижают доступность услуг.[551] Хотя семьи с детьми более старшего возраста и молодыми людьми, как правило, меньше взаимодействуют со специалистами, родительский стресс в связи с диагнозом «РАС» никуда не девается.[552] Работники первичного звена здравоохранения должны разговаривать с родителями о связанном с РАС стрессе, интересоваться состоянием здоровья других членов семьи и выдавать соответствующие направления: на поддерживающее консультирование, в организации, оказывающие поведенческие услуги, в организации, обеспечивающие временный уход за ребёнком (чтобы дать родителям передышку или возможность решить проблемы со своим здоровьем). Нельзя также забывать о воздействии на сиблингов в контексте как упреждающих мер, так и первичной помощи. Большинство сиблингов детей с РАС не считают наличие брата или сестры с инвалидностью негативным опытом, однако они тоже могут подвергаться повышенному стрессу и впоследствии есть вероятность возникновения эмоциональных проблем.[553] Сиблинги бывают преждевременно вовлечены в уход за ребёнком с РАС, и некоторые чувствуют обиду, что ребёнку с РАС предоставляется больше внимания и ресурсов, возмущаются, что семья не может участвовать в мероприятиях, в которых участвуют их сверстники. Заблаговременно расскажите сиблингам о РАС, дайте ссылку на ресурсы поддержки для сиблингов (*Autism Speaks Sibling tool kit: http://www.autismspeaks.org/sites default/files/a_siblings_guide_ to_autism.pdf*). Во многих районах есть группы поддержки и обучения сиблингов. Положительный настрой родителей, поддержка семьи также способствуют лучшей адаптации сиблингов. Педиатр должен проводить мониторинг благополучия сиблингов, их потребности в поведенческой поддержке, то же самое должно осуществляться и в отношении родителей.

Модель «Medical Home»

В модели ААП «medical home» первичное звено здравоохранения представляется как доступное, непрерывное, всестороннее, семья-центрированное, координированное, сочувствующее и культурно-сенситивное для всех детей и молодых людей, включая детей с особыми потребностями. Дети с РАС представляют собой популяцию, испытывающую сложности с доступом к комплексному координированному обслуживанию. Модель оказания помощи при хронических заболеваниях обеспечивает структуру, в которой клиницист сотрудничает с пациентом и его семьёй.[554] Родители детей с РАС воспринимают медицинскую помощь как менее всестороннюю, менее координированную и менее семья-центрированную, чем они хотели бы видеть. И их отзывы о медицинской помощи менее удовлетворительны, чем отзывы родителей детей с другими особыми потребностями.[555] Родители также сообщают, что их врачи менее информированы относительно терапий при РАС, в особенности комплементарных, альтернативных и интегративных, чем хотелось бы. Педиатры сообщают о нехватке знаний для оказания такого рода

поддержки пациентам с РАС,[556] а также о нехватке времени и ресурсов для оказания специализированного медицинского обслуживания.[555,557] Родители детей и молодых людей с РАС хотели бы иметь доступ к специализированному медицинскому обслуживанию. Их заявленная неудовлетворённая потребность в медицинских и поведенческих сервисах,[558] а также финансовая нагрузка в связи с уходом за ребёнком выше, чем у родителей детей без диагноза «РАС».[559]

Повышение осведомлённости и понимания проблем семей со стороны сотрудников модели «medical home» поможет установить партнёрские отношения между родителями и работниками первичного звена здравоохранения в планировании и координировании медицинского обслуживания ребёнка, отстаивании его интересов. Данные национального опроса показывают, что семья-центрированное и координированное обслуживание по модели «medical home» снижает объём неудовлетворённых потребностей,[558] включая потребности в услугах дантиста.[560] Организации, такие как *«Family Voices»* и *«Family-to-Family Health Information Centers»*, могут предоставить информацию и поддержку, а также ресурсы, помогающие семье вести дневник здоровья ребёнка. Постоянно взаимодействуя с семьёй, провайдеры помогут ребёнку понять свой диагноз на доступном ему уровне. Клиницисты могут напоминать своим пациентам с РАС об их сильных сторонах, таких как способность сосредотачиваться, хорошая память, выдающееся визуально-пространственное восприятие и других, а также об их личных достижениях в построении навыков и преодолении препятствий, в достижении целей. Должны быть признаны все достижения, будь то умение самостоятельно ходить в туалет или окончание колледжа.

Совместное принятие решений способствует сотрудничеству при планировании медицинского обслуживания через диалог между пациентом, опекуном и клиницистом. Это особенно важно, если речь идёт о вмешательстве, данные о котором противоречивы, либо если нет общепризнанного подхода.[561] Совместное принятие решений требует чёткости постановки вопроса, понимания всех мнений, уважения контекста конкретной семьи и убеждений родителей. Чаще решение приходит в процессе многих обсуждений, а не как результат единственной беседы. Следует помочь ребёнку/молодому человеку с аутизмом понять свой диагноз и симптомы на доступном уровне, чтобы он мог участвовать в принятии решений.[562]

Переход к взрослой жизни

Ещё в раннем подростковом возрасте необходимо готовить человека с РАС к тому, чтобы он по мере возможностей, с адаптацией к уровню развития, мог самостоятельно пользоваться услугами системы здравоохранения. Клинический отчёт ААП *«Supporting the Health Care Transition From Adolescence to Adulthood in the Medical Home»* содержит руководство, какие шаги необходимы для перехода между детской и взрослой системами медицинской помощи для всех пациентов с хроническими заболеваниями.[563] Программа *«Got Transition»* рекомендует учитывать 6 главных элементов успешного перехода без прерывания обслуживания: (1) переходные стратегии в медицинской практике, (2) отслеживание и мониторинг перехода, (3) оценка готовности к переходу молодого человека и/или семьи, (4) активное планирование деталей перехода, (5) перевод в другую систему обслуживания, (6) завершение перехода.[564] Положение педиатра также позволяет ему дать семье совет о том, как рассказать подростку с РАС о сексуальности.[565] При планировании здорового образа жизни нужно учитывать возможности тренировок и досуга. Планирование всех аспектов перехода во взрослую систему здравоохранения должно начаться, когда

ребёнку исполнилось 12–14 лет. Переход на старший уровень образования в школе начинается в 14 лет. Следует максимально вовлекать ученика в процесс планирования этого перехода.

По мере приближения совершеннолетия ребёнка семье необходимо рассмотреть вопрос дееспособности и выбрать один из вариантов: попечительство: либо полное (в случаях, когда совершеннолетний с РАС в связи с когнитивными ограничениями не может самостоятельно принимать решения относительно своего здоровья, финансов и другие); либо ограниченное (когда он может участвовать в принятии решений); либо опекунства, когда надзор распространяется только на принятие финансовых решений. Многие молодые люди с РАС смогут самостоятельно принимать решения и должны быть подготовлены к переходу во взрослую жизнь, как и другие подростки. Молодой человек с РАС может претендовать на выплаты дополнительного дохода от страхования. Это федеральная программа, предоставляющая средства для ухода за людьми с нарушениями развития, которые не смогут самостоятельно обеспечивать себя. Из-за жёстких правил относительно уровня когнитивного и адаптивного отставания, некоторые взрослые с РАС не могут претендовать на эти выплаты, даже если их инвалидность не позволяет трудоустроиться. Семья может встретиться с консультантом по финансовому планированию, который поможет составить план с учётом потребностей молодого взрослого с нарушением развития. Школьники с инвалидностью, планирующие продолжить своё обучение, должны получить консультацию по процессу перехода к послешкольному образованию.

Учеников с инвалидностью защищают следующие законодательные акты: IDEA (от 1990 года, с поправками от 1997 и 2004 года); Раздел 504 Закона о реабилитации 1973 года; Закон об американцах с инвалидностью (ADA) от 1990 года (с поправками от 2008). Некоторые колледжи предоставляют аккомодации для студентов с нарушениями развития с должным документированием их потребностей, в том числе на основе результатов последнего тестирования академических навыков. Студентам колледжей идёт на пользу непрерывная поддержка в развитии социальных навыков, мониторинг медикаментозного лечения и помощь наставника в самостоятельном проживании.[566]

Хотя ресурсов пока недостаточно, возрастает внимание к проблемам обучения социальным навыкам молодых людей с РАС, как с нормативным интеллектом, так и с задержкой, чтобы они могли выходить на рынок труда.
Также необходимо обучение непосредственно рабочим навыкам.
В большинстве районов не хватает домов и квартир для поддерживаемого проживания взрослых людей с РАС, чтобы удовлетворить всю существующую потребность. Ещё в раннем подростковом возрасте ребёнка с РАС клиницист должен начать обсуждение с родителями планов, куда пойдёт ребёнок после завершения среднего образования (продолжит ли он обучение в системе послешкольного образования и/или пойдёт работать, где он будет жить), чтобы семья планировала это совместно с соответствующими организациями. Семья должна работать со школой в течение всего подросткового периода, выделяя целевые навыки, которые обеспечат успешное участие в программах для взрослых людей с РАС, на рынке труда, в послешкольном образовании. Цели могут ставиться по навыкам в различных сферах: академической, социальной, коммуникативной, досуговой, самообслуживания. Семье нужна информация, чтобы действовать максимально активно при планировании медицинского обслуживания, обучения, трудоустройства и проживания молодого взрослого с РАС. Требуются дополнительные исследования для разработки и оценки научно обоснованных и эффективных вмешательств для

этой возрастной группы.[314] Педиатр должен дать семье предварительные инструкции в контексте непрерывности наблюдения за здоровьем и связаться с указанными организациями здравоохранения для взрослых, чтобы переход на новые условия медицинского обслуживания прошёл гладко.[567]

Государственные программы, поддержка, законодательство

Государственное законодательство в области образования, социального обслуживания, страхования людей с РАС имеет существенные различия в разных штатах. Хотя федеральное правительство указывает на необходимость раннего вмешательства для детей в группе риска по задержке развития, подходящего бесплатного образования для детей от 3 лет до 21 года с определёнными ограничениями здоровья, реализация образовательных услуг варьируется в зависимости от штата и населённого пункта. Закон устанавливает, что услуги должны быть подходящими, но не обязательно оптимальными. В отношении услуг для взрослых каких-либо указаний в законодательстве нет, хотя организации, предоставляющие услуги поддерживаемого проживания, координации обслуживания, профессионального обучения и дневной занятости для взрослых, как правило, финансируются из бюджета штата. Требования, предъявляемые к семьям-получателям социальных услуг в связи с нарушениями развития у ребёнка, в том числе с РАС, в разных штатах разные.[568] Клиницист должен знать требования к участникам программ его штата, несоответствие которым может привести к отклонению заявки на участие в различных программах обслуживания: программе «Medicaid» (медицинская страховка, являющаяся вторичной для детей с особыми потребностями в медицинском обслуживании), координации социальных услуг, программе временного ухода («передышка») и других мерах финансовой и поведенческой поддержки, полагающихся семье, где воспитывается ребёнок с особыми потребностями. Клиницисту может потребоваться заполнить определённую форму для подтверждения диагноза и потребностей в обслуживании. Необходимо отметить, что некоторые дети с РАС, имеющие типичные когнитивные способности, могут не проходить по требованиям для многих сервисов специального образования и социальной поддержки. Однако позже, во время перехода к взрослому этапу, если они испытывают трудности при трудоустройстве и повседневном обслуживании себя, они могут получить право на поддержку.

РАЗДЕЛ 7: ПОТРЕБНОСТИ В ИССЛЕДОВАНИЯХ И УСЛУГАХ

В период с 2008 по 2010 год объём частного и государственного финансирования, направленного на исследования в области РАС, составил более 1,5 миллиарда долларов.[569] В законе о борьбе с аутизмом *(Combating Autism Act, Public Law 109–416)*, принятом в 2006 году, и в его последующей итерации 2014 года – *«Autism Collaboration, Accountability, Research, Education and Support Act» (CARES) Act (Public Law 113–157)*, продолжен тренд направления финансирования на реализацию вмешательств для людей с диагнозом «РАС». До этого времени финансирование исследовательской работы было сосредоточено на генетике и нейробиологии этого заболевания. Однако это изменилось с созывом координационного комитета по аутизму организации *«National Institutes of Health Interagency»* в 2006 году. Комитет собрался, чтобы выработать руководство для организаций, финансирующих услуги в области аутизма, и повестка исследований была расширена на основе вклада участников, в том числе семей, самих людей с аутизмом и федеральных органов. Стратегический план комитета от 2009 года, обновлённый в 2017 году,[570] выявил 7 областей исследований, куда следует направлять финансирование:

(1) раннее выявление, (2) биологические механизмы, лежащие в основе нарушения, (3) генетические и внешние факторы риска, (4) терапии и вмешательства, (5) услуги и внедрение в практику, (6) услуги и поддержка в течение всей жизни, (7) эпидемиологический надзор и инфраструктура.[571] Комитет рекомендовал заниматься одновременно несколькими уровнями исследований для получения данных в поддержку научно обоснованной клинической практики. Вот эти уровни:

- Фундаментальные и прикладные исследования в области генетики и эпигенетики, нейробиологии и психофармакологии для понимания типичного и атипичного развития мозга, его функционирования в целях разработки специфичных для РАС поведенческих и фармакологических терапий. Необходимы дополнительные исследования для выявления и понимания факторов риска РАС, которые могут быть уменьшены, и тем самым снижено количество инвалидностей в связи с РАС.
- Исследования нейробиологических процессов, лежащих в основе сенсорных симптомов, ограниченных интересов и повторяющегося поведения, которые могут дать основу для целенаправленных вмешательств.
- Клинические испытания для тестирования целенаправленных вмешательств, разработанных на основе знаний о биологических процессах, связанных с РАС, для определения возможностей повсеместного применения.
- Эпидемиологические исследования для сбора данных, важных для планирования текущих и будущих потребностей, в том числе скрининга, диагностики и медицинского обслуживания в течение жизни.
- Исследование услуг здравоохранения с целью выработки инструкций для всеобъемлющего, доступного и учитывающего культурную специфику медицинского, образовательного и поведенческого обслуживания детей и молодых людей с РАС, их семей.

Исследования во всех этих областях важны для совершенствования ранней диагностики, эффективности лечения и научно обоснованных вмешательств в любом возрасте.

ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для обеспечения приемлемого уровня обслуживания всех детей с РАС и их семей, государственные системы образования и здравоохранения должны сообща строить интегрированные системы с достаточным финансовым и кадровым обеспечением.

- **Раннее выявление и вмешательство.** Педиатры должны проводить скрининг и наблюдение, это позволит обеспечить точное и тщательное выявление, экономически эффективную и своевременную диагностику, быстрое внедрение научно обоснованных вмешательств и устранение неравенства в доступе детей с РАС к услугам. Клиницистам следует должным образом реагировать на беспокойство родителей, результаты клинических обследований и скринингов. Это позволит избежать отсрочки в определении диагноза и назначении терапии.
- **Сотрудничество систем обслуживания.** Детям с РАС должны оказываться услуги на основе научно подтверждённых методов. Это позволит им реализовать социальные, академические и поведенческие потребности дома и в школе, осуществлять доступ к педиатрическому и психиатрическому обслуживанию должного уровня; услугам временного ухода («передышка» для семьи) и досуговой деятельности.
- **Планирование на подростковый период и переход во взрослую систему обслуживания.** Необходимо на местном уровне создавать услуги для развития социальных навыков, необходимых для работы и послешкольного образования, обеспечивать доступ к медицинским и поведенческим услугам должного уровня, к профессиональной подготовке, расширять возможности досуга. Педиатр вместе с семьёй и молодым человеком должен планировать переход во взрослую систему медицинского обслуживания и поведенческих сервисов. Провайдер модели «medical home» должен поддерживать семью и молодого человека в отстаивании прав на приемлемое трудоустройство либо послешкольное образование, поддерживаемое проживание, участие в программах поддержания здорового образа жизни.
- **Информированные молодые люди с РАС и их семьи.** Педиатр должен информировать лицо с РАС и его родителей о доказательствах в пользу того или иного вмешательства, рассказывать о возможностях участия в клинических исследованиях, направлять семьи в организации поддержки и готовить их к переходным периодам.
- **Информированные педиатрические работники.** Чтобы наилучшим образом обслуживать пациентов с РАС и их семьи по модели «medical home», клиницист, ведущий детей и молодых людей с РАС, должен знать проблемы, связанные с диагнозом, сопутствующие заболевания и поведенческие нарушения, знать о влиянии РАС на семью. Активное наращивание потенциала для обслуживания детей и молодых людей с РАС требует инициатив, направленных на обучение работников здравоохранения, повышение качества практики, на программы государственного здравоохранения и образования, социальной поддержки семей от постановки диагноза до перехода ребёнка в системы обслуживания для взрослых.

ВЕДУЩИЕ АВТОРЫ
Susan L. Hyman, MD, FAAP
Susan E. Levy, MD, MPH, FAAP
Scott M. Myers, MD, FAAP

СОАВТОРЫ
Paul H. Lipkin, MD, FAAP
Michelle M. Macias, MD, FAAP

РЕДАКТОР
Anne B. Rodgers

ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЙ КОМИТЕТ СОВЕТА ПО ДЕЛАМ ДЕТЕЙ С ИНВАЛИДНОСТЬЮ, 2019–2020
Dennis Z. Kuo, MD, MHS, FAAP, председатель
Susan Apkon, MD, FAAP
Lynn F. Davidson, MD, FAAP
Kathryn A. Ellerbeck, MD, FAAP
Jessica E.A. Foster, MD, MPH, FAAP
Susan L. Hyman, MD, FAAP
Garey H. Noritz, MD, FAAP
Mary O'Connor Leppert, MD, FAAP
Barbara S. Saunders, DO, FAAP
Christopher Stille, MD, MPH, FAAP
Larry Yin, MD, MSPH, FAAP

ПРОШЛЫЙ СОСТАВ ИСПОЛНИТЕЛЬНОГО КОМИТЕТА СОВЕТА ПО ДЕЛАМ ДЕТЕЙ С ИНВАЛИДНОСТЬЮ
Timothy Brei, MD, FAAP
Beth Ellen Davis, MD, MPH, FAAP
Susan E. Levy, MD, MPH, FAAP
Paul H. Lipkin, MD, FAAP
Scott M. Myers, MD, FAAP
Kenneth Norwood Jr, MD, FAAP, предшествующий председатель

ПРЕДСТАВИТЕЛИ ПАРТНЁРОВ
Cara Coleman, MPH, JD – организация «Family Voices»
Marie Mann, MD, MPH, FAAP – Бюро по охране здоровья матери и ребёнка
Edwin Simpser, MD, FAAP – Отделение ухода на дому
Peter J. Smith, MD, MA, FAAP – Секция развивающей и поведенческой педиатрии
Marshalyn Yeargin-Allsopp, MD, FAAP – Центры по контролю и профилактике заболеваний

СОТРУДНИКИ
Alexandra Kuznetsov, RD
akuznetsov@ aap.org

ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЙ КОМИТЕТ СЕКЦИИ РАЗВИВАЮЩЕЙ И ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ ПЕДИАТРИИ, 2018–2019
Carol C. Weitzman, MD, FAAP, председатель
David Omer Childers Jr, MD, FAAP
Jack M. Levine, MD, FAAP
Myriam Peralta-Carcelen, MD, MPH, FAAP
Jennifer K. Poon, MD, FAAP
Peter J. Smith, MD, MA, FAAP
Nathan Jon Blum, MD, FAAP, предшествующий председатель
John Ichiro Takayama, MD, MPH, FAAP, редактор веб-сайта
Rebecca Baum, MD, FAAP, Комитет по психосоциальным аспектам здоровья ребёнка и семьи
Robert G. Voigt, MD, FAAP, редактор новостной рассылки
Carolyn Bridgemohan, MD, FAAP, руководитель программы

ПРОШЛЫЙ СОСТАВ ИСПОЛНИТЕЛЬНОГО КОМИТЕТА СЕКЦИИ РАЗВИВАЮЩЕЙ И ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ ПЕДИАТРИИ
Nerissa S. Bauer, MD, MPH, FAAP
Edward Goldson, MD, FAAP
Michelle M. Macias, MD, FAAP
Laura Joan McGuinn, MD, FAAP

ПРЕДСТАВИТЕЛИ ПАРТНЁРОВ
Marilyn Augustyn, MD, FAAP – Общество развивающей и поведенческой педиатрии
Beth Ellen Davis, MD, MPH, FAAP – Совет по делам детей с инвалидностью
Alice Meng, MD – Секция педиатрических стажировок
Pamela C. High, MD, MS, FAAP – бывший партнёр, Общество развивающей и поведенческой педиатрии

СОТРУДНИКИ
Carolyn McCarty, PhD
cmccarty@aap.org
Linda Paul, MPH
lpaul@aap.org

PEDIATRICS (ISSN Numbers: Print, 0031-4005; Online, 1098-4275).
Copyright © 2020 by the American Academy of Pediatrics
РАСКРЫТИЕ ФИНАНСОВОЙ ИНФОРМАЦИИ: Авторы подтверждают, что финансовая информация, требующая раскрытия в связи с этим документом, отсутствует.
ФИНАНСИРОВАНИЕ: Без внешнего финансирования.
ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: MeMix LLC - компания-разработчик приложения для телефонов. Dr Levy входит в консультативный совет по разработке приложения. Разрабатывается приложение для помощи в управлении питанием и диетой детей с аутизмом. Dr Levy ещё не получила оплату от этой компании. Приложение разрабатывается по гранту Национального института здоровья R21, из средств которого Dr Levy получает примерно ~2% зарплаты. Как только приложение будет протестировано и выпущено на рынок (при соответствии требованиям), Dr Levy получит доход (возможно, в будущем). Она сотрудничает с компанией с 2015 года по настоящее время. Dr Hyman сотрудничает с компанией Roche. Dr Hyman – главный исследователь клинической площадки испытаний нового препарата, который создаётся с целью улучшения социального функционирования людей с аутизмом. Университет Рочестера (где работает Dr Hyman) был 1 из >40 площадок. В 2018 году у него было 2 участника исследования. Университет Рочестера выходит из исследования в 2019 году (подано заявление на выход) в связи с кадровыми решениями, поскольку вознаграждение за время работы персонала не покрывает расходов на участие в проекте. Финансирование было выделено на оплату труда сотрудников, выполняющих оценку в соответствии с требованиями клинического испытания. Dr Hyman не получила персонального вознаграждения от компании. Финансирование направлялось на оплату рабочего времени, затрачиваемого на привлечение участников эксперимента, на проведение оценки и на поддержку испытаний со стороны центра клинических исследований.
СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЙ ДОКУМЕНТ: Сопроводительный документ к статье размещён на сайте *www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2019-3448*.

ТАБЛИЦА 1 Критерии диагностики расстройства аутистического спектра по DSM-5

Домены	Критерии: дефициты	Примеры
A. Устойчивые нарушения в социальной коммуникации и социальном взаимодействии в различных контекстах, проявляемые в настоящий момент или в прошлом в указанных далее формах; должны быть в наличии все 3 симптома из этого домена.	1. Реципрокное социальное взаимодействие.	Отклоняющийся от нормы подход к социальной идентичности и неумение поддерживать диалог; сниженная способность разделять интересы, эмоции, эмоциональные реакции; неумение инициировать социальное взаимодействие и отвечать на него.
	2. Невербальное коммуникативное поведение, используемое для социального взаимодействия.	Слабо интегрированная вербальная и невербальная коммуникация; отклонения в зрительном контакте и языке тела либо неумение понять язык тела другого человека; полное отсутствие выражения лица и невербальной коммуникации.
	3. Способность завязывать и под держивать взаимоотношения, понимать их сущность.	Неумение подстраивать поведение под различные социальные контексты; неумение разделить образную игру, подружиться; отсутствие интереса к сверстникам.
B. Ограниченные, повторяющиеся шаблоны поведения, интересы или действия, проявляемые в настоящий момент или в прошлом как минимум в 2-х из указанных далее форм; должны быть в наличии 2 из 4-х симптомов.	1. Стереотипные или повторяющиеся движения, использование объектов или речи.	Простые моторные стереотипии, выстраивание игрушек в ряд, бросание предметов, эхолалия, идиосинкратические фразы.
	2. Пациент настаивает на постоян стве, негибок в отношении нового, строго следит за соблюдением установленного распо рядка, использует ритуализованные шаблоны вербального и невербального поведения.	Пациента крайне расстраивают даже небольшие изменения. Есть сложности при переходе от одного вида деятельности к другому, жёсткие шаблоны мышления, ритуалы приветствия, потребность каждый день выбирать один и тот же маршрут, есть одну и ту же пищу.
	3. Крайне ограниченные, фиксированные интересы, проявляющиеся с нетипичной интенсивностью и сосредоточенностью.	Сильная привязанность или озабоченность в отношении необычных объектов, чрезмерно ограниченный или фиксированный интерес.
	4. Гипер- или гипочувствительность к сенсорным стимулам либо необычные интересы к сенсорным аспектам среды.	Очевидная невосприимчивость к боли/температурным изменениям, негативная реакция на определённые звуки или текстуры, частое обнюхивание и тактильный контакт с предметами, визуальная фиксация на источниках света или движения.

Симптомы должны быть в наличии в период раннего развития (но могут не проявляться в полной мере, пока давление социальных требований не превысит ограниченные возможности, или в более поздний период жизни могут маскироваться за выученными приёмами). Симптомы вызывают клинически значимые ограничения в социальной, профессиональной и других важных сферах повседневного функционирования. Эти нарушения не объясняются интеллектуальной недостаточностью (нарушениями интеллектуального развития) или глобальной задержкой развития. Интеллектуальная недостаточность и РАС часто сочетаются. Коморбидность РАС и умственной отсталости диагностируется в случае, если социальная коммуникация ниже ожидаемой для общего уровня развития. Уточните: есть ли сопутствующее снижение интеллекта, речевые нарушения, связанное с аутистическим расстройством либо неизвестное заболевание или генетическое нарушение, фактор среды. Добавьте код 293.89, если также имеется кататония. Перепечатано с разрешения из Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам 5-го издания (опубликовано в 2013 году). Американская психиатрическая ассоциация. Все права защищены.

ТАБЛИЦА 2 Симптомы РАС по степени тяжести

Степень тяжести	Социально-эмоциональная сфера	Ограниченное и повторяющееся поведение
Степень 1 **«Требуется помощь»**	Без поддержки дефициты социальной коммуникации приводят к заметным ограничениям. Затруднения при инициировании социального взаимодействия и отчётливые примеры атипичной или неудачной реакции на социальное инициирование других людей. У многих выявляется пониженная заинтересованность в социальном взаимодействии.	Негибкость поведения заметно мешает функционированию в одном или более контекстах. Затруднения при переходе к другому виду деятельности. Проблемы с организацией и планированием препятствуют самостоятельности.
Степень 2 **«Требуется значительная помощь»**	Заметные дефициты навыков вербальной и невербальной социальной коммуникации. Социальные нарушения заметны даже при наличии поддержки. Ограниченность социальных взаимодействий и пониженные либо ненормальные реакции на социальные инициирования других людей.	Негибкость поведения. Человеку сложно справиться с ситуацией перемен. Эта и другие формы ограниченного и повторяющегося поведения проявляются достаточно часто, чтобы быть очевидными для случайного наблюдателя, и мешают функционированию во множестве контекстов. Необходимость изменить фокус внимания или деятельности вызывает страдания и/или затруднения.
Степень 3 **«Требуется очень значительная помощь»**	Глубокие дефициты навыков вербальной и невербальной социальной коммуникации вызывают глубокие нарушения функционирования, очень ограничены инициирования социальных взаимодействий, минимальная реакция на социальные инициирования других людей.	Негибкость поведения. Человеку чрезвычайно сложно справиться с ситуацией перемен. Это и другое ограниченное и повторяющееся поведение заметно мешают функционированию во всех сферах. Необходимость изменить фокус внимания или деятельность вызывает огромные страдания или затруднения.

Перепечатано с разрешения из Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам 5-го издания (защищено авторским правом, 2013 год).

ТАБЛИЦА 3 Социальное (прагматическое) коммуникативное расстройство (DSM-5 315.39)

A. Устойчивые затруднения в социальном применении вербальной и невербальной коммуникации, проявляющиеся во всех перечисленных ниже формах: 1. Дефициты в использовании коммуникации для социальных целей, таких как приветствие и обмен информаци ей, подходящим в социальном контексте способом. 2. Нарушение способности менять коммуникацию в зависимости от контекста или потребностей слушателя, например, говорить по-разному в классе и на игровой площадке, с ребёнком и со взрослым, избегать чрезмерно официальных оборотов. 3. Неумение вести беседу и рассказывать, соблюдая правила, например, говорить по очереди, перефразировать, если собеседник не понял сказанное, пользоваться вербальными и невербальными сигналами для регуляции взаимодействия. 4. Сложности с пониманием не сказанного напрямую (подтекст) и небуквальных, двусмысленных речевых форм (идиомы, шутки, метафоры, многозначность, зависящая от контекста).	B. Дефициты, каждый из них или в комбинации, приводят к функциональным ограничениям в эффективной коммуникации, социальном участии, социальных взаимоотношениях, академических и профессиональных достижениях. C. Симптомы возникают в период раннего развития (но дефициты могут не проявляться в полной мере, пока давление социальных требований не превысит ограниченные возможности). D. Симптомы нельзя отнести на счёт другого заболевания, неврологического нарушения либо низких способностей в построении лексических и грамматических структур, также они не объясняются РАС, интеллектуальной недостаточностью (нарушением интеллектуального развития), глобальной задержкой развития или другим психическим нарушением.

Перепечатано с разрешения из Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам 5-го издания (защищено авторским правом, 2013 год). Американская психиатрическая ассоциация. Все права защищены.

ТАБЛИЦА 4 Красные флажки: ранние симптомы РАС

Возраст	Симптом
К 12 месяцам	• Не реагирует на имя.
К 14 месяцам	• Не указывает на предметы, чтобы показать свою заинтересованность.
К 18 месяцам	• Нет имитационной игры.
В целом	• Избегает зрительного контакта и может предпочитать одиночество. • Испытывает проблемы с пониманием чувств других людей и не умеет показать собственные чувства. • Задержка речевых навыков. • Снова и снова повторяет слова или фразы (эхолалия). • На вопросы отвечает невпопад. • Расстраивается при мельчайших изменениях. • Имеет навязчивые интересы. • Делает повторяющиеся движения, на пример, трясёт руками, раскачивается, кружится. • Необычные реакции на звуки, запахи, вкусы, внешний вид, осязательный опыт.

В этой таблице размещена переработанная информация с сайта *http://www.cdc.gov/ncbddd/autism/signs.html*.

ТАБЛИЦА 5 Ресурсы и руководство по общему скринингу

- Руководство ААП «Bright Futures: Guidelines for the Health Supervision of Infants, Children, and Adolescents» (Яркое будущее: Руководство по медицинскому наблюдению младенцев, детей и подростков).
- Скрининг ААП для детей раннего возраста.
- Клинический отчёт ААП «Способствуя оптимальному развитию: выявление младенцев и детей раннего возраста с нарушениями развития в ходе наблюдения и скрининга».
- Дополнительные советы по скринингу развития и поведения можно найти в пособии «Birth to 5: Watch Me Thrive!», которое содержит полезную информацию для работников первичного звена здравоохранения о представлении результатов скрининга.

ТАБЛИЦА 6 Широко применяемые скрининговые тесты на РАС

Скрининговый тест на аутизм	Описание	Возрастной диапазон	Среднее кол-во пунктов	Длительность проведения	Доступность/ Совместимость с электр.картами	Психометрические характеристики	Метод подсчёта баллов	Культурная сен-ситивность	Источник	Ссылка на источник в списке литературы
M-CHAT-R/F	Заполняемый родителем опро-сник, цель – выявление детей в группе риска по аутизму из общей популяции. Для специфичности необходимо дополнительное анкетирование клиницистом и повтор опроса.	16–30 мес.	20	5–10 мин.	да	Стандартизованная выборка включала 16 071 ребёнка. У 115-ти был положительный результат, 348-ми требовалась диагностика, 221 прошёл оценку, 105 получили диагноз «РАС». подтверждение тестами ADI- R; ADOS-G, CARS и DSM-IV-TR; чувствительность 0,91; специфичность 0,95. Для детей 18 и 24 месяцев с низкой степенью риска. С дополнительным опросником и устным опросом; у 45% детей с баллом ≥3 в первом скрининге и ≥2 в последующем было РАС; у 95% – клинически значимая задержка развития.	Категоризация риска: для анкетирования (удовлетворительно/нужен дополнительный опрос/неудовлетворительно); по результатам опроса (удовлетворительно/неудовлетворительно).	Имеется на нескольких языках, более подробная информация – в опубликованном тесте.	http://mchatscreen.com/	51
SCQ	Заполняемый родителем опросник, цель – выявление детей в группе риска по аутиз-му из общей популяции. На основе ADI-R.	4 года и старше	40	5–10 мин.	нет	Подтверждается ADI-R и DSM-IV на 200 субъектах (160 с перва-зивным нарушением развития, 40 – без; для детей с ментальным возрастом минимум 2 года и старше; имеется в 2 формах: за весь период жизни и на текущий момент времени; чувствительность 0,85 (умеренная), специфичность 0,75 (умеренная); чувствительность можно увеличить снижением порогового балла для детей 5 и 5-7 лет, специфичность плохая для детей более младшего возраста.	Категоризация риска (удовлетворительно / неудовлетворительно).	Имеется на нескольких языках, более подробная информация – в опубликованном тесте.	Western psychological corporation www.wpspublish.com	77 и 572
STAT	Проводится клиницистом с применением интерактивного взаимодействия и наблюдения. Для стандарти-зованного использования инструмента требуется обучение клини-циста. Не пред-назначен для общепопуляци-онного скрининга.	24–35 мес.; <24 мес. (экспери-ментальн.).	12	20–30 мин.	нет	Подтверждается сравнением с результатами ADOS-G у 52 детей 24–35 мес. (26 с аутизмом, 26 с задержкой развития); чувствительность 0,83; специ-фичность: 0,86, ПЦП: 0,77; ПЦО: 0,90. Для <24 мес.: чувствитель-ность 0,95; специфичность 0,73; ПЦП: 0,56; ПЦО: 0,97; улучшен-ные качества скрининга для детей >14 мес.	12 видов деятельности для наблюдения ранних соци-ально-коммуникативных реак-ций; категоризация риска (высокий риск/низкий риск).	английский	http://stat.vueinnovations.com/	573 и 574

Скрининговый тест на аутизм	Описание	Возрастной диапазон	Среднее кол-во пунктов	Длительность проведения	Доступность/ Совместимость с электр.картами	Психометрические характеристики	Метод подсчёта баллов	Культурная сен-ситивность	Источник	Ссылка на источник в списке литературы
Перспективные скрининговые тесты на аутизм:										
The Infant/Toddler Checklist (Communication and Symbolic Behavior Scales Developmental Profile)	Заполняемый родителем опросник: скри-нинг задержки речевого развития.	6–24 мес.	24	15 мин.	нет	ПЦП (PPV DD): 0,43 (6–8 мес.); ПЦП (PPV DD): 0,79(21–24 мес.)	Выявляет только речевую задержку/ речевую задержку с РАС; риск на РАС; статус риска для социальной, речевой, символической составляющей и общий балл.	Имеется на нескольких языках, более подроб-ная информация — в опубликованном тесте.	Paul H. Brookes Publishing Co Inc: 800-638-3775 или www.brookespublishing.com	59
Early Screening for Autism and Communication Disorders	Заполняемый родителем опро-сник: исследова-тельская редак-ция, 47 пунктов.	12–36 мес.	47	10–15 мин.	нет	Чувствительность 0,85–0,91; специфичность 0,82–0,84; ПЦП: 0,55–0,81; ПЦО: 0,88–0,98	Часть инструмента исследуется (24 пункта).	английский	https://firstwordsproject.com/screen-my-child/	Не в рецен-зируемых изданиях.
First-Year Inventory	Заполняемый родителем опросник; пер-спективен для скрининга попу-ляций высокого риска, позволяет выявить риск у младенцев 12 мес.	12 мес.	63	10 мин.	нет	Нет данных о чувствитель-ности, специфичности и ПЦП.	Баллы по уровню риска; пер-спективен для применения в когортах высокого риска (младшие сиблинги) (Rowberry et al[575]).	английский	https://www.med.unc.edu/ahs/pearls/research/first-year-inventory-fyi-development/	575
Parent's Observations of Social Interactions	Заполняемый родителем опро-сник; использует-ся для оценки риска аутизма; скрининг на РАС включал обследо-вание детей 18-,24-, 30-мес. с помощью форм клинического наблюдения «Survey of Well-Being of Young Children» 16–35 мес.	16–35 мес.	7	~5 мин.	Доступен на роди-тельских ресурсах («epic» и CHADIS); бесплатное скачива-ние в формате pdf на сайте: www. theswyc.org	Чувствительность 83–93%, средн. 88,5%; специфичность: 42–75%, средн. 56,9%	3 из 7-ми симптомов означают зону риска.	Имеется на нескольких языках, более подробная информация - в опубли-кованном тесте.	Бесплатное скачивание на сайте www.theswyc.org	Статьи и Руко-водство доступ-ны на сайте www.theswyc.org 576 и 577
Rapid Interactive Screening Test for Autism in Toddlers 13	Наблюдение клиницистом: выполняется обученным инструктором.	12–36 мес.	9 интерак-тивных пунктов.	20–30 мин.	нет	Пороговый балл >15; чувствитель-ность 1; специфичность 0,84; ПЦП: 0,88; ПЦО: 0,94; требует дальнейше-го исследования в более масштаб-ных выборках.	9 видов интерактивной деятель-ности; общий балл с пороговым значением 15 (для той выборки).	английский	https://umassmed.edu/AutismRITA-T/about-the-test/	578

ААП не одобряет/рекомендует какой-либо конкретный инструмент скрининга. Данный перечень не является исчерпывающим, могут быть и другие тесты.

ADOS-G - Autism Diagnostic Observation Schedule – Generic (План диагностического исследования при аутизме – Общий);
CARS - Childhood Autism Rating Scale (Рейтинговая шкала оценки детского аутизма)
CHADIS - Comprehensive Health and Decision Information System (Комплексная информационная система здравоохранения и принятия решений);
ICD-10 - International Classification of Diseases, 10th revision (Международная классификация болезней, 10й пересмотр);
IMFAR - International Meeting for Autism Research (Международная встреча по исследованиям в области аутизма);
ПЦО – прогностическая ценность отрицательного результата;
ПЦП – прогностическая ценность положительного результата.

ТАБЛИЦА 7 Что даёт постановка диагноза генетической этиологии

- Повышение точности советов пациенту и родителям:
  - прогноз ожидаемого клинического курса;
  - понимание риска повторения диагноза в семье и рецидива у пациента.
- Обеспечение поддержки семьи в зависимости от конкретного заболевания:
  - улучшение психосоциальных результатов для пациентов и их семей (например, информированность, расширение прав и возможностей, повышение качества жизни родителей).
- Предотвращение и лечение заболеваний, связанных с генотипом, например,
  - нарушений или аномалий с большой вероятностью проявляющихся при определённом диагнозе;
  - заболеваний, которые могут развиться позже.
- Уточнение вариантов лечения, в том числе:
  - для избегания терапевтических вмешательств на базе необоснованных этиологических теорий;
  - для избегания неэффективных или потенциально вредных видов лечения;
  - для обеспечения доступности этио-специфичного лечения для содействие получению требуемых услуг и доступа к исследуемым протоколам лечения.
- Помощь в получении необходимых услуг и доступ к исследовательским протоколам лечения.
- Избегание дополнительных диагностических исследований, которые могут быть необязательны, дорогостоящи и/или неприятны.

Перепечатано с адаптацией из следующих публикаций: Sun F, Oristaglio J, Levy SE, et al. Genetic Testing for DEVELOPMENTAL Disabilities, Intellectual Disability, and Autism Spectrum Disorder. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015; Amiet C, Couchon E, Carr K, Carayol J, Cohen D. Are there cultural differences in parental interest in early diagnosis and genetic risk assessment for autism spectrum disorder? Front Pediatr. 2014;2:32; Srivastava S, Cohen JS, Vernon H, et al. Clinical whole exome sequencing in child neurology practice. Ann Neurol. 2014;76(4):473–483; Iglesias A, Anyane-Yeboa K, Wynn J, et al. The usefulness of whole-exome sequencing in routine clinical practice. Genet Med. 2014;16(12):922–931; Lingen M, Albers L, Borchers M, et al. Obtaining a genetic diagnosis in a child with disability: impact on parental quality of life. Clin Genet. 2016;89(2):258–266; Riggs ER, Wain KE, Riethmaier D, et al. Chromosomal microarray impacts clinical manage- ment. Clin Genet. 2014;85(2):147–153; and ACMG Board of Directors. Clinical utility of genetic and genomic services: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. Genet Med. 2015;17(6):505–507

ТАБЛИЦА 8 Генетические этиологические обследования пациентов с РАС

Шаги	Генетические этиологические обследования
1	Рассмотрите возможность направления на педиатрическое генетическое обследование.
2	Соберите полный анамнез (включая 3 поколения семейной истории с особым вниманием к наличию людей с РАС и другими нарушениями развития, поведенческими и/или психиатрическими, неврологическими диагнозами). Физический осмотр (в том числе дисморфология, параметры физического развития [включая окружность головы], осмотр кожных покровов): • Если подозревается синдромальный диагноз или метаболическое нарушение, вернитесь к пункту 1 (направление на генетическое и/или метаболическое обследование) и/или закажите соответствующий целевой тест. • В противном случае, переходите к пункту 3.
3	Лабораторные исследования: • Обсудите с родителями и предложите провести хромосомный микроматричный анализ. • Обсудите с родителями и предложите провести генетический тест на синдром ломкой Х-хромосомы; если история семьи предполагает наличие интеллектуальной недостаточности, сцепленной с полом, направьте на дополнительное генетическое тестирование. • Если пациент девочка, рассмотрите возможность оценки на синдром Ретта, на мутацию гена MECP2. • Если эти исследования не раскрыли этиологию заболевания, переходите к пункту 4.
4	Рассмотрите направление к генетику, клиническое обследование может включать в себя полноэкзомное секвенирование.

Перепечатано с адаптацией из следующих публикаций: Schaefer GB, Mendelsohn NJ; Professional Practice and Guidelines Committee. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. Genet Med. 2013;15(5):399–407; Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA, et al; NDD Exome Scoping Review Work Group. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders [published online ahead of print June 11, 2019]. Genet Med. and Shevell M, Ashwal S, Donley D, et al; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Sub- committee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. 2003;60(3):367–380.

ТАБЛИЦА 9 Характеристики эффективных вмешательств

Особенности практики	Общие характеристики эмпирически обоснованных вмешательств
Оценка и цели	Систематическая оценка навыков. Вклад семьи (совместное принятие решений). Выбор индивидуальных измеримых целей и методик обучения на базе объективной оценки каждого ребёнка. Для построения, генерализации и поддержания навыков и снижения проблемного поведения применяются эмпирически обоснованные методы обучения на базе предварительной оценки.
Методы обучения	Работа с ключевыми симптомами в социальной коммуникации, ограниченным и повторяющимся поведением, а также с дефицитами навыков. Обеспечивается достаточно малое количество учеников в расчёте на одного учителя, чтобы была возможность работать над индивидуальными целями каждого ребёнка. Вмешательства должны осуществляться специалистами, которые прошли соответствующее обучение и обязаны поддерживать точность выбранного подхода. Обеспечивается сотрудничество и совместная работа нескольких специалистов.
Сервисы и поддержка	Индивидуализированные сервисы и поддержка. При определении системы подкреплений используются интересы и предпочтения ребёнка. Предпочтительные виды деятельности встраиваются в процесс для повышения вовлеченности ребёнка.
Среда	Обеспечивается структурированная среда обучения, что помогает ребёнку предвидеть переход от одного вида деятельности к другому, в том числе используются предсказуемые типовые виды занятий и визуальные расписания. Организация рабочего места с минимизацией отвлекающих моментов, что способствует выполнению заданий. Ограничение доступа к предметам, отвлекающим ученика. Среда должна предоставлять ученику возможности инициировать коммуникацию и взаимодействовать со сверстниками.
Управление поведением	Функциональный анализ поведения для выявления причин проблемного поведения и разработка плана улучшения поведения на основе этого анализа (этот подход заложен в законе IDEA). Обучение детей более приемлемым реакциям на основе разработанного поведенческого плана.
Успешность вмешательства	Систематическое измерение и документирование индивидуальных достижений каждого ребёнка. При необходимости - адаптация методик обучения таким образом, чтобы ребёнок мог приобрести целевые навыки.
Поддержка семьи	Вовлечение и обучение членов семьи, чтобы они применяли поведенческие методики дома и в общественных местах.
Планирование перемен	Планирование перехода от одной ступени обучения к другой и к взрослой жизни после школы (например, от домашней программы раннего вмешательства к посещению детского сада, затем дошкольной группы, начальной школы, перехода из начальной школы в среднюю, из средней в старшую, из старшей школы к работе или послешкольному образованию, от проживания дома к самостоятельному или поддерживаемому проживанию).

ТАБЛИЦА 10 Соображения относительно применения медикаментозного лечения

Ни одно существующее медикаментозное лечение не корректирует ключевые социальные и коммуникативные симптомы РАС. Терапия должна отталкиваться от точной диагностики сопутствующих психических заболеваний

Медикаментозное лечение используется для помощи в следующих случаях:	• сопутствующие поведенческие нарушения (например, СДВГ, эмоциональные расстройства, тревожные расстройства); • ассоциированное проблемное поведение или симптомы, вызывающие существенные ограничения или страдания; • примеры: агрессия, самоповреждающее поведение, нарушение сна, эмоциональная лабильность, тревожность, гиперактивность, импульсивность, невнимательность.
Медикаментозное лечение следует рассматривать лишь после проведения следующих мероприятий:	• тщательный анализ момента возникновения поведения и усугубляющих поведение условий; • проведение функциональной оценки поведения в школе и создание плана терапии на её основе; Возможно, ребёнок таким образом сообщает, что ему плохо или что он не хочет что-то делать? • возможно направление к поведенческому специалисту за пределами школы, который сможет проанализировать причины поведения, расскажет родителям о возможных методах, будет сотрудничать с семьёй; • тщательный сбор анамнеза и медицинский осмотр в поисках факторов состояния здоровья, которые могут усиливать проблемное поведение (например, гастроэзофагеальный рефлюкс и источники острой боли, такие как отит, травмы зубов, переломы)[34 380 391 485 579].

Рассмотрите варианты медикаментозного лечения, после того как излечимые заболевания исключены, проведена оценка факторов поведения, и вмешательство не помогло устранить проблемные симптомы.

Включите семью и пациента в процесс совместного принятия решения, которое должно учитывать цели и ценности семьи.

ТАБЛИЦА 11 Варианты психотропных препаратов для частых целевых симптомов

Целевые симптомы	Класс препарата (примеры)	Комментарии
• Гиперактивность • Импульсивность • Невнимательность • Отвлекаемость	**Психостимуляторы:** [466,580–587] метилфенидат дексметилфенидат смешанные соли амфетамина лиздексамфетамин декстроамфетамин **ИОЗСН:** [588–590] атомоксетин **Агонисты альфа-2 адренорецепторов:** [591–594] клонидин гуанфацин **Атипичные антипсихотики (второго поколения):** [595–598] арипипразол рисперидон	Если есть другие сопутствующие симптомы, медикаментозная терапия может оказаться не столь эффективной. Возможна повышенная чувствительность к неблагоприятным эффектам. **Шаги:** • Реализация поведенческих подходов. • Если проблемы остаются, попытайтесь справиться с помощью медикаментов. • Начать с низкой дозы стимуляторов (например, метилфенидат или смешанные соли и декстроамфетамина), при необходимости, и если переносимость хорошая, можно повышать дозу. Возможно, наиболее эффективны для детей без сочетанной интеллектуальной недостаточности. Нацелен на симптомы импульсивности и гиперактивности. • Если есть нежелательные эффекты, или препарат не эффективен: рассмотрите атомоксетин, особенно при наличии социальной тревожности рассмотрите α-2 агонисты (например, гуанфацин короткого и пролонгированного действия, клонидин). Другие медикаменты (с меньшей доказательной базой): атипичные антисихотики могут снизить гиперактивность; их первичное назначение – против раздражительности и агрессии. **Неблагоприятные эффекты:** Психостимуляторы: подавление аппетита и бессонница, раздражительность, депрессивные симптомы, социальная отстранённость; по всей видимости, не усугубляют повторяющееся или оппозиционное поведение. Гуанфацин, клонидин: сонливость, утомляемость и раздражительность; моут подавлять аппетит, вызывать тошноту, нарушения сна, снижение артериального давления и частоты сердцебиения; необходима отмена при сохранении побочных действий.
Раздражительность и тяжёлое деструктивное поведение: • Голосовые и двигательные вспышки гнева, фрустрации и страданий. • Акты агрессии, самоповреждения, разрушения собственности. • Поведение, описываемое родителями как «беспокойство», «вспышки», «истерики», «буйство».	**Атипичные антипсихотики: (второго поколения):** [595–608] арипипразол рисперидон	Медикаментозная терапия наиболее эффективна в сочетании с поведенческими методами, которые учитывают выявленные внешние причины поведения и вырабатывают у ребёнка более приемлемую реакцию. Двойные слепые плацебо-контролируемые исследования (ДСПКИ) атипичных антипсихотиков второго поколения (рисперидон и арипипразол) подтверждают эффективность этих препаратов для снижения раздражительности, стереотипий, повторяющихся движений, самоповреждающего поведения и гиперактивности: • Рисперидон и арипипразол на сегодня единственные препараты, одобренные FDA специально для коррекции раздражительности при РАС. Неблагоприятные эффекты и мониторинг: • Распространённые нежелательные эффекты: набор избыточного веса и дислипидеми.

Целевые симптомы	Класс препарата (примеры)	Комментарии
		• Мониторинг: периодическая оценка на экстрапирамидные симптомы, измерение веса, роста и ИМТ, лабораторный мониторинг уровня глюкозы и липидов. • Метформин может помочь контролировать набор веса.[609] • Другие препараты этого класса, такие как оланзапин и кветиапин могут быть полезны, с учётом профиля негативных эффектов, но в настоящее время инструкции к этим препаратам не содержат указания, что FDA рекомендует их для использования в лечении детей с РАС.
	Агонисты альфа-2 адренорецепторов: [591,610] клонидин гуанфацин	Малые исследования документируют благотворное воздействие при раздражительности; необходимы более масштабные исследования; профиль неблагоприятных эффектов может быть лучше, чем у атипичных антипсихотиков.
	СИОЗС: [611,612] флувоксамин циталопрам	Проведено несколько исследований воздействия на раздражительность и/или агрессию; в некоторых сообщается о снижении раздражительности; недостаточно данных, чтобы рекомендовать для общей практики.
	Противосудорожные нормотимики: [613–618] вальпроевая кислота дивалпрекс натрия	Малые исследования предполагают снижение раздражительности; необходимы более масштабные исследования; ограниченное число плацебо-контролируемых исследований либо не подтверждают, либо дают противоречивые данные относительно применения противосудорожных препаратов для снижения раздражительности у пациентов с РАС.
	ИОЗНС: [619]венлафаксин	Размер ассоциированной с венлафаксином эффективности был небольшим, раздражительность была не первичным измеряемым показателем исследования.
• Повторяющееся поведение • Стереотипные двигательные манеризмы • Компульсии • Поведенческая ригидность, неприятие перемен	**Атипичные антипсихотики (второго поколения):** [595–598,620] арипипразол рисперидон	Многочисленные ДСПКИ задокументировали уменьшение повторяющегося поведения; краткосрочная терапия. Распространённые неблагоприятные эффекты: повышенный аппетит, утомляемость, сонливость, головокружение и слюнотечение. Более эффективны против истерик, агрессии и самоповреждающего поведения.
	Противосудорожные: [613,621,622] вальпроевая кислота дивалпрекс натрия	Умеренное улучшение симптомов после применения дивалпрекса натрия; Могут дать улучшение, если используется топирамат в качестве второго препарата с рисперидоном; Большинство противосудорожных препаратов потенциально могут оказывать успокоительное действие, вызывать нежелательные явления в когнитивной сфере.

Целевые симптомы	Класс препарата (примеры)	Комментарии
	СИОЗС: [480,509,611,612,623–627] флуоксетин флувоксамин	На сегодняшний день исследования не выявили эффективности СИОЗС в снижении повторяющегося поведения, связанного с РАС, хотя они могут снижать тревожность; СИОЗС могут эффективно снижать симптомы ОКР и тревожности при включении в комплексную терапию; Требуются всесторонние поведенческие подходы для снижения повторяющегося поведения.
Тревожность, депрессия	**СИОЗС**[469,628]	Испытания показали ослабление тревожности препаратами «циталопрам» и «буспирон», была выявлена некоторая эффективность флувоксамина в отношении пациентов с РАС женского пола; задокументирована эффективность для терапии детей и молодых людей с РАС.
	Агонисты альфа-2 адренорецепторов: клонидин гуанфацин	Гиперактивация – нежелательный эффект СИОЗС у детей и молодых людей с РАС, который может потребовать прекращения медикаментозной терапии. Наиболее поддающиеся лечению тревожные расстройства: генерализованное тревожное расстройство, тревожное расстройство сепарации и социальные фобии.
	Атипичные антипсихотики (второго поколения)[469,620]	Если выявлено аффективное расстройство, рекомендуется лечение стабилизатором настроения и/или антипсихотиком второго поколения, хотя для терапии коморбидной тревожности, ОКР и депрессии можно применять СИОЗС; по данным исследований, возможна поведенческая активация с включениями гипомании или мании Терапия первой линии для снижения симптомов – программа когнитивно-поведенческой терапии [472–475]Несколько исследований изучили специфическое воздействие на эти симптомы; клиницисты могут рассматривать эти препараты для терапии; хотя СИОЗС, ИОЗНС и/или буспирон могут эффективно применяться против тревожности у детей с РАС, строгой оценки их применения в этих целях не проводилось.[507,626,627,629,630] При симптомах тревожности следует рассмотреть следующие препараты: сертралин, флуоксетин, циталопрам либо эсциталопрам, а также препараты-агонисты альфа2-адренорецепторов (например, гуанфацин и клонидин, а также Бета-адреноблокаторы, такие как пропранолол), что может быть полезно при физиологических симптомах тревожности и поведенческой дисрегуляции, а бензодиазепины короткого действия, например, лоразепам, можно рассмотреть против событийной тревожности.

FDA, US Food and Drug Administration–Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США;
ДСПКИ–двойное слепое плацебо-контролируемое исследование;
СИОЗС–селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
ИОЗНС–ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина

Перепечатано с адаптацией из публикации Riddle MA. Pediatric Psychopharmacology for Primary Care. 1st ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2016.

ТАБЛИЦА 12 Распространённые проявления самоповреждающего поведения и возможные факторы со стороны состояния здоровья

Самоповреждающие действия	Возможные причины	Потенциальные травмы и последствия
Бьётся головой о стену.	Головная боль, зубная боль, синусит, отит.	Отслоение сетчатки, ссадины, ушибы.
Бьёт рукой или шлёпает по голове.	Головная боль, зубная боль, синусит, отит.	Перелом кисти, отслоение сетчатки, ссадины, ушибы.
Тыкает пальцем в глаза.	Ухудшение зрения, боль в глазах.	Травмы роговицы.
Ковыряет дёсны и зубы, бьёт по ним.	Зубная боль, гингивит.	Повреждения дёсен, выпадение либо перелом зуба.
Кусает и расцарапывает пальцы и ногти.	Боль.	Инфицирование, удаление ногтя, врастание ногтей, панариций.
Бьёт или стучит ногами по полу.	Синдром беспокойных ног, боль в ногах.	Синяки, переломы.
Руминация (отрыгивает и снова глотает пищу).	Гастроэзофагальный рефлюкс, эозинофильный эзофагит.	Язвы пищевода и кровотечение, повреждение зубов, снижение качества питания, предраковые поражения пищевода.
Расцарапывает и расчёсывает кожу.	Аллергия, экзема, реакция на медикаменты, кожная инфекция или паразитарная инвазия (блохи, чесотка).	Инфицирование, зарубцовывание.

ТАБЛИЦА 13 Некоторые генетические синдромы, ассоциированные с РАС

Заболевание	Физические проявления	Ген	Подтверждающее тестирование	Важность
Синдром ломкой Х-хромосомы	Удлинённое лицо, выступающий лоб и подбородок, большие уши, повышенная подвижность суставов, макроорхизм у мальчиков после созревания.	FMR1 (расширение повтора CGG, аномальное метилирование).	Целевой мутационный анализ (ПЦР и Саузерн-блоттинг).	Консультация генетика (Х-сцепленное доминантное наследование); все матери людей с полной мутацией FMR1 являются носителями премутации или полной мутации FMR1; необходима расширенная семейная консультация; носители премутации в группе риска по Х-ассоциированному тремору/атаксии и FMR1- ассоциированной первичной недостаточности яичников (пациенты женского пола); исследуется несколько нацеленных фармакологических терапий.
Нейрофиброматоз 1 типа	Многочисленные светло-коричневые пятна на коже, веснушчатость в подмышечных и/или паховых складках, гамартомы радужной оболочки, кожные нейрофибромы.	NF1	Клинические критерии; оптимизированный тест усечения длины белка, анализ последовательности, анализ на делецию или дупликацию доступны, но редко необходимы.	Консультация генетика (аутосомно-доминантное наследование); 50% de novo, 50% унаследован.; связанные проблемы, требующие обследования или мониторинга (оптические глиомы, другие опухоли ЦНС, опухоли периферических нервных оболочек, васкулопатия, гипертония, ортопедические проблемы, остеопения).
Опухолевый синдром PTEN-гамартом (включает в себя синдром Каудена и синдром Банаян Райли – Рувалькаба)	Выраженная макроцефалия, гамартомы кожи, пигментные пятна на головке полового члена.	PTEN	Секвенирование PTEN, анализ на делецию или дупликацию.	Консультация генетика (аутосомно-доминантное наследование с высоко вариабельной экспрессией); связанные проблемы, требующие обследования или мониторинга (значительный риск доброкачественных и злокачественных новообразований щитовидной железы, груди и эндометрия, а также кишечные полипы, колоректальный рак, карцинома почек, кожная меланома и диспластическая ганглиоцитома мозжечка).
Синдром Ретта	Замедление скорости роста головы, приобретённая микроцефалия, утрата способности осуществлять целенаправленные действия руками, заметные стереотипии движений рук (особенно выкручивание и сжимание кистей), апраксия, гипервентиляция или задержка дыхания, судорожные приступы).	MECP2	Секвенирование MECP2, анализ на делецию или дупликацию.	Консультация генетика (>99% de novo, <1% зародышевый мозаицизм); связанные проблемы, требующие обследования или мониторинга и упреждающего ведения (недобор/потеря веса, гастроэзофагеальный рефлюкс, проблемы с дыханием, остеопении, внезапная смерть); нацеленная фармакологическая терапия в процессе исследований.

Заболевание	Физические проявления	Ген	Подтверждающее тестирование	Важность
Синдром Смита-Лемли-Опица	Характерные черты лица (узкий лоб, низко посаженные уши, птоз, эпикантальные складки, короткий нос, вывернутые вперёд ноздри), микроцефалия, волчья пасть, сращение 2-3 пальцев ноги, постаксиальная полидактилия, гипоспадия у пациентов мужского пола, пренатальная и постнатальная задержка роста.	DHCR7	Уровень 7-дегидрохолестерина (повышенный); доступно секвенирование DHCR7.	Консультация генетика (аутосомно-рецессивное наследование); потенциальная роль для терапии холестерином.
Синдром Тимоти	Длинный интервал QT, другие отклонения на ЭКГ (атриовентрикулярная блокада, макроскопические Т-волны), врожденные пороки сердца, кожная синдактилия, низко посаженные уши, плоская переносица, тонкая верхняя губа, круглое лицо, отсутствие волос на голове в первые два года жизни, затем – тонкие волосы, аномалии зубов, частые инфекции из-за изменённой иммунной реакции, прерывистая гипогликемия.	CACNA1C	Целевой мутационный анализ, секвенирование, анализ на делецию или дупликацию.	Консультация генетика, аутосомно-доминантное, обычно de novo, но наблюдался зародышевый мозаицизм у родителей; лечение в связи с длинным корригированным интервалом QT (бета-блокаторы, электрокардиостимулятор, имплантируемый дефибриллятор), необходимо избегать гипогликемии.
Туберозный склероз	Гипопигментированные пятна, ангиофибромы, шагреневые пятна (невусы соединительной ткани), ногтевые фибромы, гамартомы сетчатки.	TSC1, TSC2	Клинические критерии; доступно секвенирование генов TSC1 и TSC2.	Консультация генетика (аутосомно-доминантное наследование); связанные проблемы, требующие обследования или мониторинга (опухоли ЦНС, судорожные приступы, почечные ангиомиолипомы и цисты, сердечные рабдомиомы и аритмии); потенциальная роль для нацеленной факмакологической терапии (ингибиторы mTOR).

ТАБЛИЦА 14 Рекуррентные CNV, наиболее часто выявляемые в когортах с РАС с помощью ХМА

CNV регион	Частота[a]	Общие клинические характеристики
16p11.2 делеция	1 из 304	РАС, ЗР или УО, выраженные речевые нарушения, относительная или абсолютная макроцефалия, избыточная масса тела.
16p11.2 дупликация	1 из 396	РАС, шизофрения, биполярное расстройство, СДВГ, относительная или абсолютная микроцефалия, недостаточная масса тела.
15q11.2-q13 (TP2– TP3) дупликация	1 из 494	РАС, ЗР или УО, эпилепсия, гипотония, атаксия, поведенческие проблемы.
15q13.2-q13.3 (TP4– TP5) делеция	1 из 659	РАС, ЗР или УО, эпилепсия, шизофрения, пороки сердца.
1q21.1 дупликация	1 из 659	РАС, ЗР или УО, шизофрения, ADHD, относительная макроцефалия, гипертелоризм.
22q11.2 дупликация	1 из 659	РАС, ЗР или УО, гипотония, задержка моторного развития.
16p13.11 делеция	1 из 791	РАС, ЗР или УО, эпилепсия, шизофрения, врожденные аномалии.
7q11.23 дупликация	1 из 989	РАС, ЗР или УО, задержка роста, гипотония.
16p12.2 делеция	1 из 989	РАС, ЗР или УО, шизофрения, эпилепсия, задержка роста, пороки сердца, микроцефалия, гипотония.
17q12 делеция	1 из 1978	РАС, ЗР или УО, шизофрения, почечные кисты, диабет зрелого типа у молодых (5 типа).
15q13.2–13.3 (TP4–TP5) дупликация	1 из 1978	РАС, ЗР или УО, ожирение.

ТАБЛИЦА 15 Некоторые гены, ассоциированные с риском РАС, выявленным или подтверждённым ПЭС

Ген	Название гена	Широкая функциональная категоризация
SCN2A	sodium channel, voltage-gated, type II, a subunit	Функции синапса (например, ионные каналы, рецептор нейромедиатора, молекулы клеточной адгезии, сборка микротрубочек, каркасные белки, актиновый цитоскелет).
GRIN2B	glutamate receptor, ionotropic, N-methyl-D-aspartate 2B	
KATNAL	katanin p60 subunit A-like 2	
ANK2	ankyrin 2, neuronal	
DSCAM	Down syndrome cell adhesion molecule	
NRXN1	neurexin 1	
SHANK2	SH3 and multiple ankyrin repeat domains 2	
SHANK3	SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3	
PTEN	phosphatase and tensin homolog	Внутриклеточная сигнализация, активность-зависимый синтез и деградация синаптического белка.
SYNGAP1	synaptic Ras GTPase activating protein 1	
DYRK1A	dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase 1A	
POGZ	pogo transposable element with ZNF domain	
CUL3	cullin 3	
CHD2	chromodomain helicase DNA binding protein 2	Регуляция транскрипции, ремоделирование хроматина.
CHD8	chromodomain helicase DNA binding protein 8	
ADNPa	activity-dependent neuroprotector homeobox	
ARID1B	AT rich interactive domain 1B (SWI1-like)	
ASH1L	ASH1 (absent, small, or homeotic)-like	
KDM5B	lysine-specific demethylase 5B	
KMT2C	lysine-specific methyltransferase 2C	
SETD5	SET domain containing 5	
TBR1	T-box, brain, 1	

ТАБЛИЦА 16 Некоторые метаболические заболевания, возможно, ассоциированные с фенотипом РАС (редко)

Нарушения обмена аминокислот: • Фенилкетонурия (нелеченая). • Гомоцистинурия. • Дефицит кетокислотной дегидрогеназы киназы с разветвлённой цепью.	**Нарушения обмена гамма-аминомасляной кислоты:** • Недостаточность янтарной полуальдегиддегидрогеназы. • Нарушения обмена холестерина. • Синдром Смита-Лемли-Опица (дефицит 7-дегидрохолестеринредуктазы).
Нарушения транспорта и обмена креатина: • Дефицит аргинин-глицин-амидинотрансферазы. • Дефицит гуанидинацетат метилтрансфераза. • Дефициты Х-сцепленных креатиновых транспортеров.	**Нарушения биосинтеза карнитина:** • Дефицит 6-N-триметиллизиндиоксигеназы. • Нарушения обмена пуринов и пиримидинов. • Недостаточность аденилосукцинат лиазы. • Дефицит аденозиндеаминазы. • Повышенная активность цитозольной 59-нуклеотидазы. • Дефицит дигидропиримидиндегидрогеназы. • Повышенная активность фосфорибозилпирофосфатсинтетазы.
Нарушения, связанные с дефицитом фолиевой кислоты в головном мозге: • Мутации гена рецептора фолата 1. • Дефицит дигидрофолатредуктазы.	**Митохондриальные заболевания:** • Мутации в митохондриальной ДНК. • Мутации в ядерной ДНК.
Лизосомные болезни накопления: • Синдром Санфилиппо (мукополисахаридоз III типа).	**Другие:** • Дефицит биотинидазы. • Дефекты мочевинного цикла.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5),* 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013
2. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ*. 2018;67(6):1–23
3. Leigh JP, Du J. Brief report: forecasting the economic burden of autism in 2015 and 2025 in the United States. *J Autism Dev Disord*. 2015;45(12): 4135–4139
4. Buescher AV, Cidav Z, Knapp M, Mandell DS. Costs of autism spectrum disorders in the United Kingdom and the United States. *JAMA Pediatr*. 2014; 168(8):721–728
5. Johnson CP, Myers SM; American Academy of Pediatrics Council on Children With Disabilities. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2007;120(5): 1183–1215
6. Myers SM, Johnson CP; American Academy of Pediatrics Council on Children With Disabilities. Management of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2007; 120(5):1162–1182
7. Daniels AM, Mandell DS. Explaining differences in age at autism spectrum disorder diagnosis: a critical review. *Autism*. 2014;18(5):583–597
8. Kim YS, Fombonne E, Koh YJ, Kim SJ, Cheon KA, Leventhal BL. A comparison of DSM-IV pervasive developmental disorder and DSM-5 autism spectrum disorder prevalence in an epidemiologic sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(5): 500–508
9. Council on Children With Disabilities; Section on Developmental Behavioral Pediatrics; Bright Futures Steering Committee; Medical Home Initiatives for Children With Special Needs Project Advisory Committee. Identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: an algorithm for developmental surveillance and screening [published correction appears in *Pediatrics*. 2006;118(4): 1808–1809]. *Pediatrics*. 2006;118(1): 405–420
10. King M, Bearman P. Diagnostic change and the increased prevalence of autism. *Int J Epidemiol*. 2009;38(5): 1224–1234
11. Baxter AJ, Brugha TS, Erskine HE, Scheurer RW, Vos T, Scott JG. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychol Med*. 2015;45(3):601–613
12. Tomlinson M, Yasamy MT, Emerson E, Officer A, Richler D, Saxena S. Setting global research priorities for developmental disabilities, including intellectual disabilities and autism. *J Intellect Disabil Res*. 2014;58(12): 1121–1130
13. Xu G, Strathearn L, Liu B, Bao W. Prevalence of autism spectrum disorder among US children and adolescents, 2014-2016 [published correction appears in *JAMA*. 2018; 319(5):505]. *JAMA*. 2018;319(1):81–82
14. Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2010 Principal Investigators; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. *MMWR Surveill Summ*. 2014;63(2):1–21
15. Christensen DL, Baio J, Van Naarden Braun K, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years– autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2012 [published correction appears in *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016; 65(15):404]. *MMWR Surveill Summ*. 2016;65(3):1–23
16. Sheldrick RC, Maye MP, Carter AS. Age at first identification of autism spectrum disorder: an analysis of two US surveys. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56(4): 313–320
17. Christensen DL, Bilder DA, Zahorodny W, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among 4-year-old children in the Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. *J Dev Behav Pediatr*. 2016; 37(1):1–8
18. Barbaresi WJ. The meaning of "regression" in children with autism spectrum disorder: why does it matter? *J Dev Behav Pediatr*. 2016;37(6):506–507
19. Bradley CC, Boan AD, Cohen AP, Charles JM, Carpenter LA. Reported history of developmental regression and restricted, repetitive behaviors in children with autism spectrum disorders. J Dev Behav Pediatr. 2016; 37(6):451–456
20. Tammimies K. Genetic mechanisms of regression in autism spectrum disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019; 102:208–220

21. Huerta M, Bishop SL, Duncan A, Hus V, Lord C. Application of DSM-5 criteria for autism spectrum disorder to three samples of children with DSM-IV diagnoses of pervasive developmental disorders. *Am J Psychiatry*. 2012; 169(10):1056–1064

22. Lord C, Petkova E, Hus V, et al. A multisite study of the clinical diagnosis of different autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(3): 306–313

23. Mandy WP, Charman T, Skuse DH. Testing the construct validity of proposed criteria for DSM-5 autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(1):41–50

24. Mazurek MO, Lu F, Symecko H, et al. A prospective study of the concordance of DSM-IV and DSM-5 diagnostic criteria for autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2017;47(9):2783–2794

25. Maenner MJ, Rice CE, Arneson CL, et al. Potential impact of DSM-5 criteria on autism spectrum disorder prevalence estimates. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(3): 292–300

26. Wiggins L, Christensen D, Van Naarden Braun K, Martin L, Baio J. Comparison of autism spectrum disorder surveillance status based on two different diagnostic schemes: findings from the Metropolitan Atlanta Developmental Disabilities Surveillance Program, 2012. *PLoS One*. 2018;13(11): e0208079

27. Wiggins LD, Rice CE, Barger B, et al. DSM-5 criteria for autism spectrum disorder maximizes diagnostic sensitivity and specificity in preschool children. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2019;54(6):693–701

28. Mazurek MO, Lu F, Macklin EA, Handen BL. Factors associated with DSM-5 severity level ratings for autism spectrum disorder. *Autism*. 2019;23(2): 468–476

29. Hus V, Lord C. The autism diagnostic observation schedule, module 4: revised algorithm and standardized severity scores. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(8):1996–2012

30. Shumway S, Farmer C, Thurm A, Joseph L, Black D, Golden C. The ADOS calibrated severity score: relationship to phenotypic variables and stability over time. *Autism Res*. 2012;5(4): 267–276

31. Kanne SM, Mazurek MO, Sikora D, et al. The Autism Impact Measure (AIM): initial development of a new tool for treatment outcome measurement. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(1): 168–179

32. Mandy W, Wang A, Lee I, Skuse D. Evaluating social (pragmatic) communication disorder. *J Child Psychol Psychiatry*. 2017;58(10): 1166–1175

33. World Health Organization. International classification of diseases for mortality and morbidity statistics (11th Revision). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018. Available at: *https://icd.who.int/ browse11/l-m/en*. Accessed December 1, 2019

34. Coury D. Medical treatment of autism spectrum disorders. *Curr Opin Neurol*. 2010;23(2):131–136

35. Tager-Flusberg H, Kasari C. Minimally verbal school-aged children with autism spectrum disorder: the neglected end of the spectrum. *Autism Res*. 2013;6(6):468–478

36. Kim SH, Macari SL, Koller J, Chawarska K. Examining the phenotypic heterogeneity of early autism spectrum disorder: subtypes and short-term outcomes. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016;57(1):93–102

37. Ozonoff S, Young GS, Landa R, et al. Diagnostic stability in young children at risk for autism spectrum disorder: a baby siblings research consortium study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015; 56(9):988–998

38. Jashar DT, Brennan LA, Barton ML, Fein D. Cognitive and adaptive skills in toddlers who meet criteria for autism in DSM-IV but not DSM-5. *J Autism Dev Disord*. 2016;46(12):3667–3677

39. Guthrie W, Swineford LB, Nottke C, Wetherby AM. Early diagnosis of autism spectrum disorder: stability and change in clinical diagnosis and symptom presentation. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013;54(5): 582–590

40. Bennett TA, Szatmari P, Georgiades K, et al; Pathways in ASD Study Team. Language impairment and early social competence in preschoolers with autism spectrum disorders: a comparison of DSM-5 profiles. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(11): 2797–2808

41. Anderson DK, Liang JW, Lord C. Predicting young adult outcome among more and less cognitively able individuals with autism spectrum disorders. *J Child Psychol Psychiatry*. 2014;55(5):485–494

42. Wiggins LD, Baio J, Schieve L, Lee LC, Nicholas J, Rice CE. Retention of autism spectrum diagnoses by community professionals: findings from the autism and developmental disabilities monitoring network, 2000 and 2006. *J Dev Behav Pediatr*. 2012;33(5):387–395

43. Zwaigenbaum L, Bauman ML, Fein D, et al. Early screening of autism spectrum disorder: recommendations for practice and research. *Pediatrics*. 2015; 136(suppl 1):S41–S59

44. Gotham K, Pickles A, Lord C. Trajectories of autism severity in children using standardized ADOS scores. *Pediatrics*. 2012;130(5). Available at: *www. pediatrics.org/cgi/ content/full/130/5/ e1278*

45. Pugliese CE, Anthony L, Strang JF, Dudley K, Wallace GL, Kenworthy L. Increasing adaptive behavior skill deficits from childhood to adolescence in autism spectrum disorder: role of executive function. J *Autism Dev Disord*. 2015;45(6): 1579–1587

46. Magiati I, Tay XW, Howlin P. Cognitive, language, social and behavioural outcomes in adults with autism spectrum disorders: a systematic review of longitudinal follow-up studies in adulthood. Clin *Psychol Rev*. 2014; 34(1):73–86

47. Renty JO, Roeyers H. Quality of life in high-functioning adults with autism spectrum disorder: the predictive value of disability and support characteristics. *Autism*. 2006;10(5): 511–524

48. Zwaigenbaum L, Bauman ML, Choueiri R, et al. Early intervention for children with autism spectrum disorder under 3 years of age: recommendations for practice and research. *Pediatrics*. 2015; 136(suppl 1):S60–S81

49. Lipkin PH, Macias MM; American Academy of Pediatrics, Council on Children With Disabilities, Section on Developmental and Behavioral Pediatrics. Promoting optimal development: identifying infants and young children with developmental disorders through developmental surveillance and screening. *Pediatrics*. 2020;145(1):e20193449

50. Gabrielsen TP, Farley M, Speer L, Villalobos M, Baker CN, Miller J. Identifying autism in a brief observation. *Pediatrics*. 2015;135(2). Available at: *www.pediatrics.org/cgi/ content/full/135/2/e330*

51. Robins DL, Casagrande K, Barton M, Chen CM, Dumont-Mathieu T, Fein D. Validation of the modified checklist for autism in toddlers, revised with follow- up (M-CHAT-R/F). *Pediatrics*. 2014; 133(1):37–45

52. Centers for Disease Control and Prevention. Screening and diagnosis of autism spectrum disorder. Available at: *https://www.cdc.gov/ ncbddd/autism/ screening. html*. Accessed December 1, 2019

53. Autism Speaks. Learn the signs. Available at: *https:// www.autismspeaks. org/ what-autism/from-first-concern-to- action/get-child-screened*. Accessed December 1, 2019

54. American Academy of Pediatrics. Periodic survey: cross-survey results and findings. 2018. Available at: *https:// www.aap.org/en-us/professional- resources/ Research/pediatrician-surveys/Pages/Periodic-Survey-List-of- Surveys-and-Summary-of-Findings. aspx*. Accessed December 16, 2018

55. Pinto-Martin JA, Young LM, Mandell DS, Poghosyan L, Giarelli E, Levy SE. Screening strategies for autism spectrum disorders in pediatric primary care. *J Dev Behav Pediatr*. 2008;29(5):345–350

56. Norris M, Lecavalier L. Screening accuracy of level 2 autism spectrum disorder rating scales. A review of selected instruments. *Autism*. 2010; 14(4):263–284

57. Zwaigenbaum L, Bauman ML, Stone WL, et al. Early identification of autism spectrum disorder: recommendations for practice and research. *Pediatrics*. 2015; 136(suppl 1):S10–S40

58. Rotholz DA, Kinsman AM, Lacy KK, Charles J. Improving early identification and intervention for children at risk for autism spectrum disorder. *Pediatrics*. 2017;139(2):e20161061

59. Wetherby AM, Brosnan-Maddox S, Peace V, Newton L. Validation of the Infant- Toddler Checklist as a broadband screener for autism spectrum disorders from 9 to 24 months of age. *Autism*. 2008;12(5):487–511

60. Herlihy LE, Brooks B, Dumont-Mathieu T, et al. Standardized screening facilitates timely diagnosis of autism spectrum disorders in a diverse sample of low- risk toddlers. *J Dev Behav Pediatr*. 2014; 35(2):85–92

61. Zuckerman KE, Mattox K, Donelan K, Batbayar O, Baghaee A, Bethell C. Pediatrician identification of Latino children at risk for autism spectrum disorder. *Pediatrics*. 2013;132(3): 445–453

62. Sheldrick RC, Perrin EC. Evidence-based milestones for surveillance of cognitive, language, and motor development. *Acad Pediatr*. 2013;13(6):577–586

63. Siu AL, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al; US Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for autism spectrum disorder in young children: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2016;315(7):691–696

64. Rogers SJ, Vismara LA. Evidence-based comprehensive treatments for early autism. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2008;37(1):8–38

65. Zwaigenbaum L, Bryson SE, Brian J, et al. Stability of diagnostic assessment for autism spectrum disorder between 18 and 36 months in a high-risk cohort. *Autism* Res. 2016;9(7):790–800

66. Barger B, Rice C, Wolf R, Roach A. Better together: developmental screening and monitoring best identify children who need early intervention. *Disabil Health J*. 2018;11(3):420–426

67. Chesnut SR, Wei T, Barnard-Brak L, Richman DM. A meta-analysis of the social communication questionnaire: screening for autism spectrum disorder. *Autism*. 2017;21(8):920–928

68. Schwenck C, Freitag CM. Differentiation between attention-deficit/ hyperactivity disorder and autism spectrum disorder by the social communication questionnaire. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2014;6(3):221–229

69. Miodovnik A, Harstad E, Sideridis G, Huntington N. Timing of the diagnosis of attention-deficit/ hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Pediatrics*. 2015;136(4). Available at: *www.pediatrics.org/cgi/content/full/ 136/4/ e830*

70. Ratto AB, Kenworthy L, Yerys BE, et al. What about the girls? Sex-based differences in autistic traits and adaptive skills. *J Autism Dev Disord*. 2018;48(5): 1698–1711

71. Scarpa A, Reyes NM, Patriquin MA, et al. The modified checklist for autism in toddlers: reliability in a diverse rural American sample. *J Autism Dev Disord*. 2013;43(10): 2269–2279

72. Burkett K, Morris E, Manning-Courtney P, Anthony J, Shambley-Ebron D. African American families on autism diagnosis and treatment: the influence of culture. *J Autism Dev Disord*. 2015;45(10): 3244–3254

73. Zuckerman KE, Lindly OJ, Reyes NM, et al. Disparities in diagnosis and treatment of autism in Latino and non- Latino white families. *Pediatrics*. 2017; 139(5):e20163010

74. Daniels AM, Halladay AK, Shih A, Elder LM, Dawson G. Approaches to enhancing the early detection of autism spectrum disorders: a systematic review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(2): 141–152

75. Jones RM, Lord C. Diagnosing autism in neurobiological research studies. *Behav Brain Res*. 2013;251:113–124

76. Volkmar F, Siegel M, Woodbury-Smith M, King B, McCracken J, State M; American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(2): 237–257

77. Corsello C, Hus V, Pickles A, et al. Between a ROC and a hard place: decision making and making decisions about using the SCQ. *J Child Psychol Psychiatry*. 2007;48(9): 932–940

78. Constantino JN, Davis SA, Todd RD, et al. Validation of a brief quantitative measure of autistic traits: comparison of the social responsiveness scale with the autism diagnostic interview-revised. *J Autism Dev Disord*. 2003;33(4): 427–433

79. Bradstreet LE, Juechter JI, Kamphaus RW, Kerns CM, Robins DL. Using the BASC-2 parent rating scales to screen for autism spectrum disorder in toddlers and preschool-aged children. *J Abnorm Child Psychol*. 2017;45(2): 359–370

80. Leekam SR, Libby SJ, Wing L, Gould J, Taylor C. The Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders: algorithms for ICD-10 childhood autism and Wing and Gould autistic spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry*. 2002;43(3):327–342

81. Wing L, Leekam SR, Libby SJ, Gould J, Larcombe M. The Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders: background, inter-rater reliability and clinical use. *J Child Psychol Psychiatry*. 2002;43(3):307–325

82. Havdahl KA, von Tetzchner S, Huerta M, Lord C, Bishop SL. Utility of the Child Behavior Checklist as a screener for autism spectrum disorder. *Autism Res*. 2016;9(1):33–42

83. Kim SH, Lord C. New autism diagnostic interview-revised algorithms for toddlers and young preschoolers from 12 to 47 months of age. *J Autism Dev Disord*. 2012;42(1):82–93

84. Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 1994;24(5): 659–685

85. Aldridge FJ, Gibbs VM, Schmidhofer K, Williams M. Investigating the clinical usefulness of the Social Responsiveness Scale (SRS) in a tertiary level, autism spectrum disorder specific assessment clinic. *J Autism Dev Disord*. 2012;42(2): 294–300

86. Dawkins T, Meyer AT, Van Bourgondien ME. The relationship between the Childhood Autism Rating Scale: Second Edition and clinical diagnosis utilizing the DSM-IV-TR and the DSM-5. *J Autism Dev Disord*. 2016;46(10): 3361–3368

87. Lord C, Luyster R, Gotham K, Guthrie W. *Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition (ADOS-2) Manual (Part II): Toddler Module. Torrance,* CA: Western Psychological Services; 2012

88. Lord C, Rutter M, DiLavore PC, Risi S, Gotham K, Bishop SL. Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition (ADOS-2) Manual (Part 1): Modules 1-4. Torrance, CA: Western Psychological Services; 2012

89. Chlebowski C, Green JA, Barton ML, Fein D. Using the childhood autism rating scale to diagnose autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2010; 40(7):787–799

90. Reszka SS, Boyd BA, McBee M, Hume KA, Odom SL. Brief report: concurrent validity of autism symptom severity measures. *J Autism Dev Disord*. 2014; 44(2):486–470

91. Bryson SE, Bradley EA, Thompson A, Wainwright A. Prevalence of autism among adolescents with intellectual disabilities. *Can J Psychiatry*. 2008; 53(7):449–459

92. O'Hare A, Bremner L. Management of developmental speech and language disorders: part 1. *Arch Dis Child*. 2016; 101(3):272–277

93. Kanne SM, Gerber AJ, Quirmbach LM, Sparrow SS, Cicchetti DV, Saulnier CA. The role of adaptive behavior in autism spectrum disorders: implications for functional outcome. *J Autism Dev Disord*. 2011;41(8):1007–1018

94. Liss M, Harel B, Fein D, et al. Predictors and correlates of adaptive functioning in children with developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 2001; 31(2):219–230

95. Kenworthy L, Case L, Harms MB, Martin A, Wallace GL. Adaptive behavior ratings correlate with symptomatology and IQ among individuals with high- functioning autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2010;40(4): 416–423

96. Dewey D, Cantell M, Crawford SG. Motor and gestural performance in children with autism spectrum disorders, developmental coordination disorder, and/or attention deficit hyperactivity disorder. *J Int Neuropsychol Soc*. 2007; 13(2):246–256

97. Bhat AN, Galloway JC, Landa RJ. Relationship between early motor delay and later communication delay in infants at risk for autism. *Infant Behav Dev*. 2012;35(4):838–846

98. Provost B, Lopez BR, Heimerl S. A comparison of motor delays in young children: autism spectrum disorder, developmental delay, and developmental concerns. *J Autism Dev Disord*. 2007;37(2):321–328

99. Beers AN, McBoyle M, Kakande E, Dar Santos RC, Kozak FK. Autism and peripheral hearing loss: a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78(1):96–101

100. Bennetto L, Keith JM, Allen PD, Luebke AE. Children with autism spectrum disorder have reduced otoacoustic emissions at the 1 kHz mid-frequency region. *Autism Res*. 2017;10(2):337–345

101. Dawes P, Bishop D. Auditory processing disorder in relation to developmental disorders of language, communication and attention: a review and critique. *Int J Lang Commun Disord*. 2009;44(4): 440–465

102. Anketell PM, Saunders KJ, Gallagher SM, Bailey C, Little JA. Brief report: vision in children with autism spectrum disorder: what should clinicians expect? *J Autism Dev Disord*. 2015;45(9): 3041–3047

103. Rogers SJ, Hepburn S, Wehner E. Parent reports of sensory symptoms in toddlers with autism and those with other developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 2003;33(6): 631–642

104. McCormick C, Hepburn S, Young GS, Rogers SJ. Sensory symptoms in children with autism spectrum disorder, other developmental disorders and typical development: a longitudinal study. *Autism*. 2016;20(5): 572–579

105. Lane AEAE, Molloy CA, Bishop SL. Classification of children with autism spectrum disorder by sensory subtype: a case for sensory-based phenotypes. *Autism Res*. 2014;7(3): 322–333

106. Ausderau KK, Furlong M, Sideris J, et al. Sensory subtypes in children with autism spectrum disorder: latent profile transition analysis using a national survey of sensory features. *J Child Psychol Psychiatry*. 2014;55(8): 935–944

107. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet*. 2010;86(5): 749–764

108. Manning M, Hudgins L; Professional Practice and Guidelines Committee. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. *Genet Med*. 2010;12(11):742–745

109. Schaefer GB, Mendelsohn NJ; Professional Practice and Guidelines Committee. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. *Genet Med*. 2013;15(5): 399–407

110. Muhle RA, Reed HE, Vo LC, et al. Clinical diagnostic genetic testing for individuals with developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56(11): 910–913

111. Sun F, Oristaglio J, Levy SE, et al. Genetic Testing for Developmental Disabilities, Intellectual Disability, and Autism Spectrum Disorder. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015

112. Amiet C, Couchon E, Carr K, Carayol J, Cohen D. Are there cultural differences in parental interest in early diagnosis and genetic risk assessment for autism spectrum disorder? *Front Pediatr*. 2014; 2:32

113. Srivastava S, Cohen JS, Vernon H, et al. Clinical whole exome sequencing in child neurology practice. *Ann Neurol*. 2014;76(4): 473–483

114. Iglesias A, Anyane-Yeboa K, Wynn J, et al. The usefulness of whole-exome sequencing in routine clinical practice. *Genet Med*. 2014;16(12): 922–931

115. Lingen M, Albers L, Borchers M, et al. Obtaining a genetic diagnosis in a child with disability: impact on parental quality of life. *Clin Genet*. 2016;89(2): 258–266

116. Riggs ER, Wain KE, Riethmaier D, et al. Chromosomal microarray impacts clinical management. *Clin Genet*. 2014; 85(2):147–153

117. ACMG Board of Directors. Clinical utility of genetic and genomic services: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. 2015;17(6): 505–507

118. Reiff M, Giarelli E, Bernhardt BA, et al. Parents' perceptions of the usefulness of chromosomal microarray analysis for children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2015; 45(10):3262–3275

119. Mandy W, Lai MC. Annual research review: the role of the environment in the developmental psychopathology of autism spectrum condition. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016;57(3):271–292

120. Myers S, Challman C; American Academy of Pediatrics. Autism Spectrum Disorders. In: Developmental and Behavioral Pediatrics. Itasca, IL: *American Academy of Pediatrics*; 2018: 407–475

121. Tammimies K, Marshall CR, Walker S, et al. Molecular diagnostic yield of chromosomal microarray analysis and whole-exome sequencing in children with autism spectrum disorder. *JAMA*. 2015;314(9):895–903

122. Alvarez-Mora MI, Calvo Escalona R, Puig Navarro O, et al. Comprehensive molecular testing in patients with high functioning autism spectrum disorder. *Mutat Res*. 2016;784–785:46–52

123. Fernandez BA, Scherer SW. Syndromic autism spectrum disorders: moving from a clinically defined to a molecularly defined approach. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017;19(4): 353–371

124. Carter MT, Scherer SW. Autism spectrum disorder in the genetics clinic: a review. *Clin Genet*. 2013;83(5): 399–407

125. Persico AM, Napolioni V. Autism genetics. *Behav Brain Res*. 2013;251: 95–112

126. Schönewolf-Greulich B, Bisgaard AM, Møller RS, et al. Clinician's guide to genes associated with Rett-like phenotypes-investigation of a Danish cohort and review of the literature. *Clin Genet*. 2019;95(2):221–230

127. McBride KL, Varga EA, Pastore MT, et al. Confirmation study of PTEN mutations among individuals with autism or developmental delays/mental retardation and macrocephaly. *Autism Res*. 2010;3(3):137–141

128. Battaglia A, Doccini V, Bernardini L, et al. Confirmation of chromosomal microarray as a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental delay, intellectual disability, autism spectrum disorders and dysmorphic features. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013;17(6):589–599

129. Bremer A, Giacobini M, Nordenskjöld M, et al. Screening for copy number alterations in loci associated with autism spectrum disorders by two- color multiplex ligation-dependent probe amplification. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010;153B(1): 280–285

130. Eriksson MA, Liedén A, Westerlund J, et al. Rare copy number variants are common in young children with autism spectrum disorder. *Acta Paediatr*. 2015; 104(6):610–618

131. Ho KS, Wassman ER, Baxter AL, et al. Chromosomal microarray analysis of consecutive individuals with autism spectrum disorders using an ultra-high resolution chromosomal microarray optimized for neurodevelopmental disorders. *Int J Mol Sci*. 2016;17(12): E2070

132. McGrew SG, Peters BR, Crittendon JA, Veenstra-Vanderweele J. Diagnostic yield of chromosomal microarray analysis in an autism primary care practice: which guidelines to implement? *J Autism Dev Disord*. 2012; 42(8): 1582–1591

133. Rosenfeld JA, Ballif BC, Torchia BS, et al. Copy number variations associated with autism spectrum disorders contribute to a spectrum of neurodevelopmental disorders. *Genet Med*. 2010;12(11):694–702

134. Schaefer GB, Starr L, Pickering D, Skar G, Dehaai K, Sanger WG. Array comparative genomic hybridization findings in a cohort referred for an autism evaluation. *J Child Neurol*. 2010; 25(12):1498–1503

135. Shen Y, Dies KA, Holm IA, et al; Autism Consortium Clinical Genetics/DNA Diagnostics Collaboration. Clinical genetic testing for patients with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2010; 125(4). Available at: *www.pediatrics. org/cgi/content/full/125/4/e727*

136. Roesser J. Diagnostic yield of genetic testing in children diagnosed with autism spectrum disorders at a regional referral center. *Clin Pediatr (Phila)*. 2011;50(9):834–843

137. Tassone F, Choudhary NS, Tassone F, et al. Identification of expanded alleles of the FMR1 gene in the CHildhood Autism Risks from Genes and Environment (CHARGE) study. *J Autism Dev Disord*. 2013;43(3):530–539

138. Iossifov I, Ronemus M, Levy D, et al. De novo gene disruptions in children on the autistic spectrum. *Neuron*. 2012; 74(2):285–299

139. Krumm N, O'Roak BJ, Shendure J, Eichler EE. A de novo convergence of autism genetics and molecular neuroscience. *Trends Neurosci*. 2014; 37(2):95–105

140. Krumm N, Turner TN, Baker C, et al. Excess of rare, inherited truncating mutations in autism. *Nat Genet*. 2015; 47(6):582–588

141. Pisula E, Ziegart-Sadowska K, et al. Braoder autism phenotype in siblings of children with ASD—a review. *Int J Mol Sci*. 2015;16(6):13217–13258

142. O'Roak BJ, Vives L, Fu W, et al. Multiplex targeted sequencing identifies recurrently mutated genes in autism spectrum disorders. *Science*. 2012; 338(6114):1619–1622

143. Lee BK, McGrath JJ. Advancing parental age and autism: multifactorial pathways. T*rends Mol Med*. 2015;21(2): 118–125

144. Retterer K, Juusola J, Cho MT, et al. Clinical application of whole-exome sequencing across clinical indications. *Genet Med*. 2016;18(7):696–704

145. Yang Y, Muzny DM, Xia F, et al. Molecular findings among patients referred for clinical whole-exome sequencing. *JAMA*. 2014;312(18):1870–1879

146. Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA, et al; NDD Exome Scoping Review Work Group. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders [published online ahead of print June 11, 2019]. *Genet Med*. 2019;21(11): 2413–2421

147. Glusman G, Severson A, Dhankani V, et al. Identification of copy number variants in whole-genome data using reference coverage profiles. *Front Genet*. 2015;6:45

148. Jiang YH, Wang Y, Xiu X, Choy KW, Pursley AN, Cheung SW. Genetic diagnosis of autism spectrum disorders: the opportunity and challenge in the genomics era. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2014;51(5): 249–262

149. Jiang YH, Yuen RK, Jin X, et al. Detection of clinically relevant genetic variants in autism spectrum disorder by whole- genome sequencing. *Am J Hum Genet*. 2013;93(2):249–263

150. Retterer K, Scuffins J, Schmidt D, et al. Assessing copy number from exome sequencing and exome array CGH based on CNV spectrum in a large clinical cohort. *Genet Med*. 2015;17(8): 623–629

151. Ozonoff S, Young GS, Carter A, et al. Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium study. *Pediatrics*. 2011; 128(3). Available at: *www.pediatrics.org/cgi/content/full/128/3/e488*

152. Jokiranta-Olkoniemi E, Cheslack-Postava K, Sucksdorff D, et al. Risk of psychiatric and neurodevelopmental disorders among siblings of probands with autism spectrum disorders. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(6): 622–629

153. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichenberg A. The familial risk of autism. *JAMA*. 2014; 311(17): 1770–1777

154. Werling DM, Geschwind DH. Recurrence rates provide evidence for sex-differential, familial genetic liability for autism spectrum disorders in multiplex families and twins. *Mol Autism*. 2015;6: 27

155. Constantino JN, Zhang Y, Frazier T, Abbacchi AM, Law P. Sibling recurrence and the genetic epidemiology of autism. *Am J Psychiatry*. 2010;167(11): 1349–1356

156. Lindgren KA, Folstein SE, Tomblin JB, Tager-Flusberg H. Language and reading abilities of children with autism spectrum disorders and specific language impairment and their first-degree relatives. *Autism Res*. 2009; 2(1):22–38

157. Erbetta A, Bulgheroni S, Contarino VE, et al. Low-functioning autism and nonsyndromic intellectual disability: magnetic resonance imaging (MRI) findings. *J Child Neurol*. 2015;30(12): 1658–1663

158. Vasa RA, Ranta M, Huisman TA, Pinto PS, Tillman RM, Mostofsky SH. Normal rates of neuroradiological findings in children with high functioning autism. *J Autism Dev Disord*. 2012;42(8): 1662–1670

159. Cooper AS, Friedlaender E, Levy SE, et al. The implications of brain MRI in autism spectrum disorder. *J Child Neurol*. 2016;31(14):1611–1616

160. Monterrey JC, Philips J, Cleveland S, et al. Incidental brain MRI findings in an autism twin study. *Autism Res*. 2017; 10(1):113–120

161. Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal S, et al. Practice parameter: screening and diagnosis of autism: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*. 2000;55(4): 468–479

162. Moeschler JB, Shevell M; Committee on Genetics. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays.

163. Campistol J, Díez-Juan M, Callejón L, et al. Inborn error metabolic screening in individuals with nonsyndromic autism spectrum disorders. *Dev Med Child Neurol*. 2016;58(8):842–847

164. Hadjixenofontos A, Schmidt MA, Whitehead PL, et al. Evaluating mitochondrial DNA variation in autism spectrum disorders. *Ann Hum Genet*. 2013;77(1):9–21

165. Herman GE, Henninger N, Ratliff-Schaub K, Pastore M, Fitzgerald S, McBride KL. Genetic testing in autism: how much is enough? *Genet Med*. 2007;9(5):268–274

166. Schiff M, Benoist JF, Aïssaoui S, et al. Should metabolic diseases be systematically screened in nonsyndromic autism spectrum disorders? [published correction appears in *PLoS One*. 2011;6(8)]. *PLoS One*. 2011;6(7):e21932

167. Shevell M, Ashwal S, Donley D, et al; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2003; 60(3): 367–380

168. Zecavati N, Spence SJ. Neurometabolic disorders and dysfunction in autism spectrum disorders. Curr *Neurol Neurosci Rep*. 2009;9(2):129–136

169. Council on Environmental Health. Prevention of childhood lead toxicity [published correction appears in Pediatrics. 2017;140(2):e20171490]. *Pediatrics*. 2016;138(1):e20161493

170. El Achkar CM, Spence SJ. Clinical characteristics of children and young adults with co-occurring autism spectrum disorder and epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015;47:183–190

171. Ghacibeh GA, Fields C. Interictal epileptiform activity and autism. *Epilepsy Behav*. 2015;47:158–162

172. Jeste SS, Tuchman R. Autism spectrum disorder and epilepsy: two sides of the same coin? *J Child Neurol*. 2015;30(14): 1963–1971

173. Jokiranta E, Sourander A, Suominen A, Timonen-Soivio L, Brown AS, Sillanpää M. Epilepsy among children and adolescents with autism spectrum disorders: a population-based study. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(10): 2547–2557

174. Woolfenden S, Sarkozy V, Ridley G, Coory M, Williams K. A systematic review of two outcomes in autism spectrum disorder - epilepsy and mortality. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(4):306–312

175. Yasuhara A. Correlation between EEG abnormalities and symptoms of autism spectrum disorder (ASD). *Brain Dev*. 2010;32(10): 791–798

176. Kagan-Kushnir T, Roberts SW, Snead OC III. Screening electroencephalograms in autism spectrum disorders: evidence- based guideline. *J Child Neurol*. 2005; 20(3):197–206

177. Tick B, Bolton P, Happé F, Rutter M, Rijsdijk F. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016;57(5): 585–595

178. Nordenbæk C, Jørgensen M, Kyvik KO, Bilenberg N. A Danish population-based twin study on autism spectrum disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2014;23(1):35–43

179. Charman T, Young GS, Brian J, et al. Non-ASD outcomes at 36 months in siblings at familial risk for autism spectrum disorder (ASD): a baby siblings research consortium (BSRC) study. *Autism Res*. 2017;10(1):169–178

180. Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med*. 1995;25(1):63–77

181. Robinson EB, Neale BM, Hyman SE. Genetic research in autism spectrum disorders. Curr Opin *Pediatr*. 2015; 27(6):685–691

182. Bourgeron T. Current knowledge on the genetics of autism and propositions for future research. *C R Biol*. 2016;339(7–8): 300–307

183. Tick B, Bolton P, Happé F, Rutter M, Rijsdijk F. Heritability of autism spectrum disorders: a meta analysis of twin studies. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016;57(5):585–595

184. Colvert E, Tick B, McEwen F, et al. Heritability of autism spectrum disorder in a UK population-based twin sample. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(5): 415–423

185. Sandin S, Hultman CM, Kolevzon A, Gross R, MacCabe JH, Reichenberg A. Advancing maternal age is associated with increasing risk for autism: a review and meta-analysis [published correction appears in J *Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(6):660]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(5): 477–486.e1

186. Sandin S, Schendel D, Magnusson P, et al. Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. *Mol Psychiatry*. 2016;21(5):693–700

187. Hultman CM, Sandin S, Levine SZ, Lichtenstein P, Reichenberg A. Advancing paternal age and risk of autism: new evidence from a population-based study and a meta- analysis of epidemiological studies. *Mol Psychiatry*. 2011;16(12): 1203–1212

188. Kong A, Frigge ML, Masson G, et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature*. 2012;488(7412):471–475

189. Bourgeron T. From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16(9):551–563

190. de la Torre-Ubieta L, Won H, Stein JL, Geschwind DH. Advancing the understanding of autism disease mechanisms through genetics. *Nat Med*. 2016;22(4):345–361

191. De Rubeis S, Buxbaum JD. Genetics and genomics of autism spectrum disorder: embracing complexity. *Hum Mol Genet*. 2015;24(R1): R24–R31

192. Sanders SJ, He X, Willsey AJ, et al; Autism Sequencing Consortium. Insights into autism spectrum disorder genomic architecture and biology from 71 risk loci. *Neuron*. 2015;87(6): 1215–1233

193. Lee H, Deignan JL, Dorrani N, et al. Clinical exome sequencing for genetic identification of rare Mendelian disorders. *JAMA*. 2014;312(18): 1880–1887

194. Liu X, Takumi T. Genomic and genetic aspects of autism spectrum disorder. Biochem *Biophys Res Commun*. 2014; 452(2):244–253

195. Rossi M, El-Khechen D, Black MH, Farwell Hagman KD, Tang S, Powis Z. Outcomes of diagnostic exome sequencing in patients with diagnosed or suspected autism spectrum disorders. *Pediatr Neurol*. 2017;70: 34–43.e2

196. Brandler WM, Sebat J. From de novo mutations to personalized therapeutic interventions in autism. *Annu Rev Med*. 2015;66: 487–507

197. Coe BP, Girirajan S, Eichler EE. The genetic variability and commonality of neurodevelopmental disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012;160C(2): 118–129

198. Gonzalez-Mantilla AJ, Moreno-De-Luca A, Ledbetter DH, Martin CL. A cross- disorder method to identify novel candidate genes for developmental brain disorders. *JAMA Psychiatry*. 2016; 73(3): 275–283

199. Li J, Cai T, Jiang Y, et al. Genes with de novo mutations are shared by four neuropsychiatric disorders discovered from NPdenovo database [published correction appears in *Mol Psychiatry*. 2016;21(2):298]. *Mol Psychiatry*. 2016; 21(2): 290–297

200. Moreno-De-Luca A, Myers SM, Challman TD, Moreno-De-Luca D, Evans DW, Ledbetter DH. Developmental brain dysfunction: revival and expansion of old concepts based on new genetic evidence [published correction appears in *Lancet Neurol*. 2013;12(5):423]. *Lancet Neurol*. 2013;12(4):406–414

201. Mullin AP, Gokhale A, Moreno-De-Luca A, Sanyal S, Waddington JL, Faundez V. Neurodevelopmental disorders: mechanisms and boundary definitions from genomes, interactomes and proteomes. *Transl Psychiatry*. 2013;3: e329

202. Pescosolido MF, Gamsiz ED, Nagpal S, Morrow EM. Distribution of disease-associated copy number variants across distinct disorders of cognitive development. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;52(4):414–430.e14

203. Vorstman JAS, Parr JR, Moreno-De-Luca D, Anney RJL, Nurnberger JI Jr., Hallmayer JF. Autism genetics: opportunities and challenges for clinical translation. *Nat Rev Genet*. 2017; 18(6):362–376

204. Waltereit R, Banaschewski T, Meyer- Lindenberg A, Poustka L. Interaction of neurodevelopmental pathways and synaptic plasticity in mental retardation, autism spectrum disorder and schizophrenia: implications for psychiatry. *World J Biol Psychiatry*. 2014;15(7): 507–516

205. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics*. 2011;128(2):344–355

206. Christensen J, Grønborg TK, Sørensen MJ, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013; 309(16):1696–1703

207. Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology*. 2008;71(23):1923–1924

208. Dodds L, Fell DB, Shea S, Armson BA, Allen AC, Bryson S. The role of prenatal, obstetric and neonatal factors in the development of autism. J Autism *Dev Disord*. 2011;41(7):891–902

209. Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;135(1):29–41

210. Pinto-Martin JA, Levy SE, Feldman JF, Lorenz JM, Paneth N, Whitaker AH. Prevalence of autism spectrum disorder in adolescents born weighing, 2000 grams. *Pediatrics*. 2011;128(5): 883–891

211. Lampi KM, Lehtonen L, Tran PL, et al. Risk of autism spectrum disorders in low birth weight and small for gestational age infants. *J Pediatr*. 2012; 161(5): 830–836

212. Guinchat V, Thorsen P, Laurent C, Cans C, Bodeau N, Cohen D. Pre-, peri- and neonatal risk factors for autism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(3): 287–300

213. Duncan LE, Keller MC. A critical review of the first 10 years of candidate gene-by-environment interaction research in psychiatry. *Am J Psychiatry*. 2011; 168(10):1041–1049

214. Kalkbrenner AE, Schmidt RJ, Penlesky AC. Environmental chemical exposures and autism spectrum disorders: a review of the epidemiological evidence. Curr Probl Pediatr *Adolesc Health Care*. 2014;44(10):277–318

215. Becerra TA, Wilhelm M, Olsen J, Cockburn M, Ritz B. Ambient air pollution and autism in Los Angeles county, California. *Environ Health Perspect*. 2013;121(3):380–386

216. Volk HE, Lurmann F, Penfold B, Hertz- Picciotto I, McConnell R. Traffic-related air pollution, particulate matter, and autism. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(1): 71–77

217. Mazina V, Gerdts J, Trinh S, et al. Epigenetics of autism-related impairment: copy number variation and maternal infection. *J Dev Behav Pediatr*. 2015;36(2):61–67

218. Braunschweig D, Van de Water J. Maternal autoantibodies in autism. *Arch Neurol*. 2012;69(6):693–699

219. Brimberg L, Sadiq A, Gregersen PK, Diamond B. Brain-reactive IgG correlates with autoimmunity in mothers of a child with an autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry*. 2013;18(11):1171–1177

220. Bauman MD, Iosif AM, Ashwood P, et al. Maternal antibodies from mothers of children with autism alter brain growth and social behavior development in the rhesus monkey. *Transl Psychiatry*. 2013; 3:e278

221. Anderson GM. Autism biomarkers: challenges, pitfalls and possibilities. *J Autism Dev Disord*. 2015;45(4): 1103–1113

222. McDougle CJ, Landino SM, Vahabzadeh A, et al. Toward an immune-mediated subtype of autism spectrum disorder. *Brain Res*. 2015;1617:72–92

223. Isles AR. Neural and behavioral epigenetics; what it is, and what is hype. *Genes Brain Behav*. 2015;14(1): 64–72

224. Tordjman S, Somogyi E, Coulon N, et al. Gene 3 Environment interactions in autism spectrum disorders: role of epigenetic mechanisms. *Front Psychiatry*. 2014;5:53

225. Bohacek J, Mansuy IM. Molecular insights into transgenerational non-genetic inheritance of acquired behaviours. *Nat Rev Genet*. 2015;16(11): 641–652

226. Ladd-Acosta C, Hansen KD, Briem E, Fallin MD, Kaufmann WE, Feinberg AP. Common DNA methylation alterations in multiple brain regions in autism. *Mol Psychiatry*. 2014;19(8):862–871

227. Loke YJ, Hannan AJ, Craig JM. The role of epigenetic change in autism spectrum disorders. *Front Neurol*. 2015; 6:107

228. Wong CC, Meaburn EL, Ronald A, et al. Methylomic analysis of monozygotic twins discordant for autism spectrum disorder and related behavioural traits. *Mol Psychiatry*. 2014;19(4):495–503

229. Jain A, Marshall J, Buikema A, Bancroft T, Kelly JP, Newschaffer CJ. Autism occurrence by MMR vaccine status among US children with older siblings with and without autism. *JAMA*. 2015; 313(15):1534–1540

230. Uno Y, Uchiyama T, Kurosawa M, Aleksic B, Ozaki N. Early exposure to the combined measles-mumps-rubella vaccine and thimerosal-containing vaccines and risk of autism spectrum disorder. *Vaccine*. 2015;33(21): 2511–2516

231. Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine*. 2014;32(29):3623–3629

232. Maglione MA, Das L, Raaen L, et al. Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review. *Pediatrics*. 2014; 134(2):325–337

233. DeStefano F, Price CS, Weintraub ES. Increasing exposure to antibody-stimulating proteins and polysaccharides in vaccines is not associated with risk of autism. *J Pediatr*. 2013;163(2):561–567

234. Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(2): CD004407

235. Gerber JS, Offit PA. Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses. *Clin Infect Dis*. 2009;48(4):456–461

236. Schechter R, Grether JK. Continuing increases in autism reported to California's developmental services system: mercury in retrograde. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(1):19–24

237. Baird G, Pickles A, Simonoff E, et al. Measles vaccination and antibody response in autism spectrum disorders. *Arch Dis Child*. 2008;93(10): 832–837

238. Fombonne E, Zakarian R, Bennett A, Meng L, McLean-Heywood D. Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations. *Pediatrics*. 2006; 118(1). Available at: *www.pediatrics. org/cgi/ content/full/118/1/e139*

239. Institute of Medicine Immunization Safety Review Committee. Immunization Safety Review: Vaccines and Autism. Washington, DC: *National Academies Press;* 2004

240. Jefferson T, Price D, Demicheli V, Bianco E; European Research Program for Improved Vaccine Safety Surveillance (EUSAFEVAC) Project. Unintended events following immunization with MMR: a systematic review. *Vaccine*. 2003; 21(25–26):3954–3960

241. Klein KC, Diehl EB. Relationship between MMR vaccine and autism. *Ann Pharmacother*. 2004; 38(7–8):1297–1300

242. Mutter J, Naumann J, Schneider R, Walach H, Haley B. Mercury and autism: accelerating evidence? *Neuro Endocrinol Lett*. 2005;26(5):439–446

243. Kimmel SR, Burns IT, Wolfe RM, Zimmerman RK. Addressing immunization barriers, benefits, and risks. *J Fam Pract*. 2007; 56(suppl 2): S61–S69

244. Parker SK, Schwartz B, Todd J, Pickering LK. Thimerosal-containing vaccines and autistic spectrum disorder: a critical review of published original data [published correction appears in *Pediatrics*. 2005;115(1):200]. *Pediatrics*. 2004;114(3):793–804

245. Ortqvist Å, Blennow M, Carlsson RM, et al. Vaccination of children–a systematic review. *Acta Paediatr*. 2010; 99(461):1–192

246. Wilson K, Mills E, Ross C, McGowan J, Jadad A. Association of autistic spectrum disorder and the measles, mumps, and rubella vaccine: a systematic review of current epidemiological evidence. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(7):628–634

247. Clarke CE, Weberling McKeever B, Holton A, Dixon GN. The influence of weight-of-evidence messages on (vaccine) attitudes: a sequential mediation *model*. J Health Commun. 2015;20(11): 1302–1309

248. Nyhan B, Reifler J, Richey S, Freed GL. Effective messages in vaccine promotion: a randomized trial. *Pediatrics*. 2014;133(4). Available at: *www.pediatrics.org/cgi/content/full/ 133/4/e835*

249. Casanova MF. The neuropathology of autism. In: Volkmar FR, Rogers SJ, Paul R, Pelphrey KA, eds. Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders, 4th ed, Vol 1. Hoboken, NJ: *Wiley & Sons*; 2014:346–531

250. Chen JA, Peñagarikano O, Belgard TG, Swarup V, Geschwind DH. The emerging picture of autism spectrum disorder: genetics and pathology. *Annu Rev Pathol*. 2015;10:111–144

251. Wegiel J, Kuchna I, Nowicki K, et al. The neuropathology of autism: defects of neurogenesis and neuronal migration, and dysplastic changes. *Acta Neuropathol*. 2010;119(6):755–770

252. Stoner R, Chow ML, Boyle MP, et al. Patches of disorganization in the neocortex of children with autism. *N Engl J Med*. 2014;370(13):1209–1219

253. Walsh P, Elsabbagh M, Bolton P, Singh I. In search of biomarkers for autism: scientific, social and ethical challenges. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(10): 603–612

254. Goldani AAS, Downs SR, Widjaja F, Lawton B, Hendren RL. Biomarkers in autism. *Front Psychiatry*. 2014;5:100

255. Ruggeri B, Sarkans U, Schumann G, Persico AM. Biomarkers in autism spectrum disorder: the old and the new. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014; 231(6):1201–1216

256. Hazlett HC, Gu H, Munsell BC, et al; IBIS Network. Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder. *Nature*. 2017; 542(7641):348–351

257. Courchesne E, Campbell K, Solso S. Brain growth across the life span in autism: age-specific changes in anatomical pathology. *Brain Res*. 2011; 1380:138–145

258. Sacco R, Gabriele S, Persico AM. Head circumference and brain size in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry* Res. 2015;234(2):239–251

259. Elder LM, Dawson G, Toth K, Fein D, Munson J. Head circumference as an early predictor of autism symptoms in younger siblings of children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2008;38(6):1104–1111

260. Dawson G, Munson J, Webb SJ, Nalty T, Abbott R, Toth K. Rate of head growth decelerates and symptoms worsen in the second year of life i*n autism*. Biol Psychiatry. 2007;61(4): 458–464

261. Zwaigenbaum L, Young GS, Stone WL, et al. Early head growth in infants at risk of autism: a baby siblings research consortium study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(10): 1053–1062

262. Chaste P, Klei L, Sanders SJ, et al. Adjusting head circumference for covariates in autism: clinical correlates of a highly heritable continuous trait. *Biol Psychiatry*. 2013;74(8):576–584

263. Chawarska K, Campbell D, Chen L, Shic F, Klin A, Chang J. Early generalized overgrowth in boys with autism. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(10):1021–1031

264. Gray KM, Taffe J, Sweeney DJ, Forster S, Tonge BJ. Could head circumference be used to screen for autism in young males with developmental delay?J *Paediatr Child Health*. 2012;48(4): 329–334

265. Raznahan A, Wallace GL, Antezana L, et al. Compared to what? Early brain overgrowth in autism and the perils of population norms. *Biol Psychiatry*. 2013; 74(8):563–575

266. Schumann CM, Bloss CS, Barnes CC, et al. Longitudinal magnetic resonance imaging study of cortical development through early childhood in autism. *J Neurosci*. 2010;30(12):4419–4427

267. Shen MD, Nordahl CW, Young GS, et al. Early brain enlargement and elevated extra-axial fluid in infants who develop autism spectrum disorder. *Brain*. 2013; 136(pt 9):2825–2835

268. Schultz RT, Grelotti DJ, Klin A, et al. The role of the fusiform face area in social cognition: implications for the pathobiology of autism. Philos Trans R Soc Lond B *Biol Sci*. 2003;358(1430): 415–427

269. Nordahl CW, Scholz R, Yang X, et al. Increased rate of amygdala growth in children aged 2 to 4 years with autism spectrum disorders: a longitudinal study. A*rch Gen Psychiatry*. 2012;69(1): 53–61

270. Blackmon K. Structural MRI biomarkers of shared pathogenesis in autism spectrum disorder and epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015;47:172–182

271. Chen R, Jiao Y, Herskovits EH. Structural MRI in autism spectrum disorder. *Pediatr Res*. 2011;69(5, pt 2):63R–68R

272. Nickl-Jockschat T, Habel U, Michel TM, et al. Brain structure anomalies in autism spectrum disorder–a meta- analysis of VBM studies using anatomic likelihood estimation. *Hum Brain Mapp*. 2012;33(6):1470–1489

273. Wolff JJ, Gu H, Gerig G, et al; IBIS Network. Differences in white matter fiber tract development present from 6 to 24 months in infants with autism. *Am J Psychiatry*. 2012;169(6): 589–600

274. Philip RC, Dauvermann MR, Whalley HC, Baynham K, Lawrie SM, Stanfield AC. A systematic review and meta-analysis of the fMRI investigation of autism spectrum disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(2):901–942

275. Mahajan R, Mostofsky SH. Neuroimaging endophenotypes in autism spectrum disorder. *CNS Spectr*. 2015;20(4):412–426

276. 2Cerliani L, Mennes M, Thomas RM, Di Martino A, Thioux M, Keysers C. Increased functional connectivity between subcortical and cortical resting-state networks in autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(8):767–777

277. Doyle-Thomas KA, Lee W, Foster NE, et al; NeuroDevNet ASD Imaging Group. Atypical functional brain connectivity during rest in autism spectrum disorders. *Ann Neurol*. 2015;77(5): 866–876

278. Jeste SS, Nelson CA III. Event related potentials in the understanding of autism spectrum disorders: an analytical review. *J Autism Dev Disord*. 2009;39(3):495–510

279. Jeste SS, Frohlich J, Loo SK. Electrophysiological biomarkers of diagnosis and outcome in neurodevelopmental disorders. *Curr Opin Neurol*. 2015;28(2):110–116

280. Marco EJ, Hinkley LB, Hill SS, Nagarajan SS. Sensory processing in autism: a review of neurophysiologic findings. *Pediatr* Res. 2011;69 (5, pt 2):48R–54R

281. Massand E, Bowler DM, Mottron L, Hosein A, Jemel B. ERP correlates of recognition memory in autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2013;43(9):2038–2047

282. Di Giorgio E, Frasnelli E, Salva OR, et al. ifference in visual social predispositions between newborns at low- and high-risk for autism. *Sci Rep*. 2016;6:29860

283. Constantino J, Kennon-McGill S, Weichselbaum C, et al. Infant viewing of social scenes is under genetic control and atypical in autism. *Nature*. 2017; 547(7663):340–344

284. Simion F, Di Giorgio E. Face perception and processing in early infancy: inborn predispositions and developmental changes. *Front Psychol*. 2015;6:969

285. Jones W, Klin A. Attention to eyes is present but in decline in 2–6-month-old infants later diagnosed with autism. *Nature*. 2013;504(7480):427–431

286. Walker CK, Anderson KW, Milano KM, et al. Trophoblast inclusions are significantly increased in the placentas of children in families at risk for autism. *Biol Psychiatry*. 2013;74(3): 204–211

287. Anderson GM, Jacobs-Stannard A, Chawarska K, Volkmar FR, Kliman HJ. Placental trophoblast inclusions in autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry*. 2007;61(4): 487–491

288. Voineagu I, Yoo HJ. Current progress and challenges in the search for autism biomarkers. *Dis Markers*. 2013;35(1): 55–65

289. Anderson GM, Stahl SS. Two proposed early biomarker tests of ASD: more harm than good. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(4):988–989

290. Jordan BR, Tsai DF. Whole-genome association studies for multigenic diseases: ethical dilemmas arising from commercialization–the case of genetic testing for autism. *J Med Ethics*. 2010;36(7):440–444

291. Hernandez LM, Rudie JD, Green SA, Bookheimer S, Dapretto M. Neural signatures of autism spectrum disorders: insights into brain network dynamics. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(1):171–189

292. Ameis SH, Kassee C, Corbett-Dick P, et al. Systemic review and guide to management of core and psychiatric symptoms in youth with autism. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;138(5):379–400

293. Mannion A, Leader G. Comorbidity in autism spectrum disorder: a literature review. *Res Autism Spectr Disord*. 2013; 7(12):1595–1616

294. Lyra L, Rizzo LE, Sunahara CS, et al. What do Cochrane systematic reviews say about interventions for autism spectrum disorders? *Sao Paulo Med J*. 2017;135(2):192–201

295. Wong C, Odom SL, Hume KA, et al. Evidence-based practices for children, youth, and young adults with autism spectrum disorder: a comprehensive review. *J Autism Dev Disord*. 2015;45(7): 1951–1966

296. Schreibman L, Dawson G, Stahmer AC, et al. Naturalistic developmental behavioral interventions: empirically validated treatments for autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2015;45(8):2411–2428

297. Smith T, Iadarola S. Evidence base update for autism spectrum disorder. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2015;44(6): 897–922

298. Weitlauf AS, McPheeters ML, Peters B, et al. Therapies for Children With Autism Spectrum Disorder: Behavioral Interventions Update. Rockville, MD: *Agency for Healthcare Research and Quality;* 2014

299. Wang L, Mandell DS, Lawer L, Cidav Z, Leslie DL. Healthcare service use and costs for autism spectrum disorder: a comparison between Medicaid and private insurance. *J Autism Dev Disord*. 2013;43(5):1057–1064

300. Warren Z, McPheeters ML, Sathe N, Foss-Feig JH, Glasser A, Veenstra- Vanderweele J. A systematic review of early intensive intervention for autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2011; 127(5). Available at: *www.pediatrics.org/cgi/content/full/127/5/e1303*

301. McPheeters ML, Warren Z, Sathe N, et al. A systematic review of medical treatments for children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2011; 127(5). Available at: *www.pediatrics.org/cgi/content/full/127/5/e1312*

302. National Autism Center. Findings and Conclusions: National Standards Project, Phase 2. Randolph, MA: National Autism Center at May Institute; 2015

303. Odom SL, Boyd BA, Hall LJ, Hume K. Evaluation of comprehensive treatment models for individuals with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2010;40(4):425–436

304. Schreibman L, Stahmer AC. A randomized trial comparison of the effects of verbal and pictorial naturalistic communication strategies on spoken language for young children with autism. *J Autism Dev Disord*. 2014; 44(5):1244–1251

305. Murza KA, Schwartz JB, Hahs-Vaughn DL, Nye C. Joint attention interventions for children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Int J Lang Commun Disord*. 2016;51(3):236–251

306. Houtrow A, Murphy N; Council on Children With Disabilities. Prescribing physical, occupational, and speech therapy services for children with disabilities. *Pediatrics*. 2019;143(4): e20190285

307. Maglione MA, Gans D, Das L, Timbie J, Kasari C; Technical Expert Panel; HRSA Autism Intervention Research – Behavioral (AIR-B) Network. Nonmedical interventions for children with ASD: recommended guidelines and further research needs. *Pediatrics*. 2012; 130 (suppl 2):S169–S178

308. Stahmer AC. Effective strategies by any other name. *Autism*. 2014;18(3):211–212

309. Roane HS, Fisher WW, Carr JE. Applied behavior analysis as treatment for autism spectrum disorder. *J Pediatr*. 2016;175:27–32

310. Baer DM, Wolf MM, Risley TR. Some current dimensions of applied behavior analysis. *J Appl Behav Anal*. 1968;1(1): 91–97

311. Lovaas OI, Smith T. A comprehensive behavioral theory of autistic children: paradigm for research and treatment. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 1989;20(1): 17–29

312. Smith T, Eikeseth S. O. Ivar lovaas: pioneer of applied behavior analysis and intervention for children with autism. *J Autism Dev Disord*. 2011;41(3): 375–378

313. Leaf JB, Leaf JA, Milne C, et al. An evaluation of a behaviorally based social skills group for individuals diagnosed with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2017; 47(2): 243–259

314. Lounds Taylor J, Dove D, Veenstra- VanderWeele J, et al. Interventions for Adolescents and Young Adults With Autism Spectrum Disorders. Rockville, MD: *A*gency for Healthcare Research and Quality; 2012

315. Linstead E, Dixon DR, French R, et al. Intensity and learning outcomes in the treatment of children with autism spectrum disorder. *Behav Modif*. 2017; 41(2):229–252

316. Orinstein AJ, Helt M, Troyb E, et al. Intervention for optimal outcome in children and adolescents with a history of autism. *J Dev Behav Pediatr*. 2014; 35(4):247–256

317. Granpeesheh D, Tarbox J, Dixon DR. Applied behavior analytic interventions for children with autism: a description and review of treatment research. *Ann Clin Psychiatry*. 2009;21(3): 162–173

318. Landry SH, Smith KE, Swank PR, Miller- Loncar CL. Early maternal and child influences on children's later independent cognitive and social functioning. *Child Dev*. 2000;71(2): 358–375

319. Tamis-LeMonda CS, Bornstein MH, Baumwell L. Maternal responsiveness and children's achievement of language milestones. *Child Dev*. 2001;72(3): 748–767

320. Siller M, Sigman M. The behaviors of parents of children with autism predict the subsequent development of their children's communication. *J Autism Dev Disord*. 2002;32(2):77–89

321. Green J, Charman T, McConachie H, et al; PACT Consortium. Parent-mediated communication-focused treatment in children with autism (PACT): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9732):2152–2160

322. Kasari C, Gulsrud AC, Wong C, Kwon S, Locke J. Randomized controlled caregiver mediated joint engagement intervention for toddlers with autism. *J Autism Dev Disord*. 2010;40(9): 1045–1056

323. Solomon R, Van Egeren LA, Mahoney G, Quon Huber MS, Zimmerman P. PLAY Project Home Consultation intervention program for young children with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *J Dev Behav Pediatr*. 2014;35(8):475–485

324. Gutstein SE. Empowering families through relationship development intervention: an important part of the biopsychosocial management of autism spectrum disorders. *Ann Clin Psychiatry*. 2009;21(3): 174–182

325. Estes A, Munson J, Rogers SJ, Greenson J, Winter J, Dawson G. Long-term outcomes of early intervention in 6- year-old children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54(7): 580–587

326. Rogers SJ, Estes A, Lord C, et al. Effects of a brief Early Start Denver model (ESDM)-based parent intervention on toddlers at risk for autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. J *Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(10):1052–1065

327. Dawson G, Jones EJ, Merkle K, et al. Early behavioral intervention is associated with normalized brain activity in young children with autism. *J Am Acad Child Adolesc* Psychiatry. 2012;51(11): 1150–1159

328. Ingersoll BR, Wainer AL. Pilot study of a school-based parent training program for preschoolers with ASD. *Autism*. 2013;17(4):434–448

329. Oono IP, Honey EJ, McConachie H. Parent-mediated early intervention for young children with autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(4):CD009774

330. Beaudoin AJ, Sébire G, Couture M. Parent training interventions for toddlers with autism spectrum disorder. *Autism Res Treat*. 2014;2014: 839890

331. Bearss K, Johnson C, Smith T, et al. Effect of parent training vs parent education on behavioral problems in children with autism spectrum disorder: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(15): 1524–1533

332. Bearss K, Burrell TL, Stewart L, Scahill L. Parent training in autism spectrum disorder: what's in a name? [published correction appears in Clin Child Fam Psychol Rev. 2015;18(2):183]. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2015;18(2):170–182

333. Wainer AL, Ingersoll BR. Increasing access to an ASD imitation intervention via a telehealth parent training program. J Autism Dev Disord. 2015; 45(12): 3877–3890

334. Ingersoll B, Berger NI. Parent engagement with a telehealth-based parent-mediated intervention program for children with autism spectrum disorders: predictors of program use and parent outcomes [published correction appears in *J Med Internet Res*. 2015;17(11):e239]. *J Med Internet Res*. 2015;17(10):e227

335. Ingersoll B, Wainer AL, Berger NI, Pickard KE, Bonter N. Comparison of a self-directed and therapist-assisted telehealth parent-mediated intervention for children with ASD: a pilot RCT. *J Autism Dev Disord*. 2016;46(7): 2275–2284

336. Turner-Brown L, Hume K, Boyd BA, Kainz K. Preliminary efficacy of family implemented TEACCH for toddlers: effects on parents and their toddlers with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2019;49(7): 2685–2698

337. Lindgren S, Wacker D, Suess A, et al. Telehealth and autism: treating challenging behavior at lower cost. *Pediatrics*. 2016;137(suppl 2): S167–S175

338. Kasari C, Gulsrud A, Paparella T, Hellemann G, Berry K. Randomized comparative efficacy study of parent- mediated interventions for toddlers with autism. *J Consult Clin Psychol*. 2015;83(3):554–563

339. Harrop C. Evidence-based, parent- mediated interventions for young children with autism spectrum disorder: the case of restricted and repetitive behaviors. *Autism*. 2015;19(6): 662–672

340. Scahill L, Bearss K, Lecavalier L, et al. Effect of parent training on adaptive behavior in children with autism spectrum disorder and disruptive behavior: results of a randomized trial. *J Am Acad Child Adolesc* Psychiatry. 2016;55(7): 602–609.e3

341. Bearss K, Lecavalier L, Minshawi N, et al. Toward an exportable parent training program for disruptive behaviors in autism spectrum disorders. *Neuropsychiatry (London)*. 2013;3(2):169–180

342. Grahame V, Brett D, Dixon L, et al. Managing repetitive behaviours in young children with autism spectrum disorder (ASD): pilot randomised controlled trial of a new parent group intervention. *J Autism Dev Disord*. 2015; 45(10): 3168–3182

343. Wetherby AM, Guthrie W, Woods J, et al. Parent-implemented social intervention for toddlers with autism: an RCT. *Pediatrics*. 2014;134(6): 1084–1093

344. Boyd BA, Hume K, McBee MT, et al. Comparative efficacy of LEAP, TEACCH and non-model-specific special education programs for preschoolers with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(2): 366–380

345. Strain PS, Bovey EH II. Randomized, controlled trial of the LEAP model of early intervention for young children with autism spectrum disorders. *Topics Early Child Spec Educ*. 2011;31(3): 133–154

346. Strain PS, Hoyson M. The need for longitudinal, intensive social skill intervention: LEAP follow-up outcomes for children with autism. *Topics Early Child Spec Educ*. 2000;20(2):116–122

347. Virues-Ortega J, Julio FM, Pastor- Barriuso R. The TEACCH program for children and adults with autism: a meta-analysis of intervention studies. *Clin Psychol Rev*. 2013;33(8):940–953

348. Lipkin PH, Okamoto J; Council on Children with Disabilities; Council on School Health. The Individuals With Disabilities Education Act (IDEA) for children with special educational needs. *Pediatrics*. 2015;136(6). Available at: *www.pediatrics.org/cgi/content/full/ 136/6/e1650*

349. US Department of Education. Protecting students with disabilities. Available at: *https://www2.ed.gov/about/offices/list/ocr/504faq.html*. Accessed December 1, 2019

350. Ricketts J. Research review: reading comprehension in developmental disorders of language and communication. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011;52(11):1111–1123

351. Kasari C, Rotheram-Fuller E, Locke J, Gulsrud A. Making the connection: randomized controlled trial of social skills at school for children with autism spectrum disorders. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012;53(4): 431–439

352. Kretzmann M, Shih W, Kasari C. Improving peer engagement of children with autism on the school playground: a randomized controlled trial. *Behav Ther*. 2015;46(1):20–28

353. Foster EM, Pearson E. Is inclusivity an indicator of quality of care for children with autism in special education? *Pediatrics*. 2012;130(suppl 2): S179–S185

354. Otero TL, Schatz RB, Merrill AC, Bellini S. Social skills training for youth with autism spectrum disorders: a follow-up. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2015; 24(1):99–115

355. Whalon KJ, Conroy MA, Martinez JR, Werch BL. School-based peer-related social competence interventions for children with autism spectrum disorder: a meta-analysis and descriptive review of single case research design studies. *J Autism Dev Disord*. 2015;45(6):1513–1531

356. Reichow B, Steiner AM, Volkmar F. Cochrane review: social skills groups for people aged 6 to 21 with autism spectrum disorders (ASD). *Evid Based Child Health*. 2013;8(2):266–315

357. Reichow B, Volkmar FR. Social skills interventions for individuals with autism: evaluation for evidence-based practices within a best evidence synthesis framework. *J Autism Dev Disord*. 2010;40(2):149–166

358. Laugeson EA, Ellingsen R, Sanderson J, Tucci L, Bates S. The ABC's of teaching social skills to adolescents with autism spectrum disorder in the classroom: the UCLA PEERS (®) Program. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(9): 2244–2256

359. Laugeson EA, Gantman A, Kapp SK, Orenski K, Ellingsen R. A randomized controlled trial to improve social skills in young adults with autism spectrum disorder: The UCLA PEERS(®) program. *J Autism Dev Disord*. 2015;45(12): 3978–3989

360. Krasny L, Williams BJ, Provencal S, Ozonoff S. Social skills interventions for the autism spectrum: essential ingredients and a model curriculum. *Child Adolesc Clin North Am*. 2003;12(1): 107–122

361. Green VA, Pituch KA, Itchon J, Choi A, O'Reilly M, Sigafoos J. Internet survey of treatments used by parents of children with autism. *Res Dev Disabil*. 2006; 27(1):70–84

362. DeThorne LS, Johnson CJ, Walder L, Mahurin-Smith J. When "Simon says" doesn't work: alternatives to imitation for facilitating early speech development. *Am J Speech Lang Pathol*. 2009;18(2):133–145

363. Anderson DK, Lord C, Risi S, et al. Patterns of growth in verbal abilities among children with autism spectrum disorder. *J Consult Clin Psychol*. 2007; 75(4):594–604

364. Wodka EL, Mathy P, Kalb L. Predictors of phrase and fluent speech in children with autism and severe language delay. *Pediatrics*. 2013;131(4). Available at: *www.pediatrics.org/cgi/content/full/ 131/4/e1128*

365. Schlosser RW, Wendt O. Effects of augmentative and alternative communication intervention on speech production in children with autism: a systematic review. *Am J Speech Lang Pathol*. 2008;17(3):212–230

366. Ganz JB, Mason RA, Goodwyn FD, Boles MB, Heath AK, Davis JL. Interaction of participant characteristics and type of AAC with individuals with ASD: a meta- analysis. *Am J Intellect Dev Disabil*. 2014;119(6):516–535

367. Knight V, Sartini E, Spriggs AD. Evaluating visual activity schedules as evidence-based practice for individuals with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2015;45(1): 157–178

368. Ganz JB. AAC interventions for individuals with autism spectrum disorders: state of the science and future research directions. *Augment Altern Commun*. 2015;31(3):203–214

369. American Academy of Pediatrics Committee on Children with Disabilities. Auditory integration training and facilitated communication for autism. *Pediatrics*. 1998;102 (2, pt 1):431–433

370. Schlosser RW, Balandin S, Hemsley B, Iacono T, Probst P, von Tetzchner S. Facilitated communication and authorship: a systematic review. *Augment Altern Commun*. 2014;30(4): 359–368

371. Adams C, Lockton E, Freed J, et al. The Social Communication Intervention Project: a randomized controlled trial of the effectiveness of speech and language therapy for school-age children who have pragmatic and social communication problems with or without autism spectrum disorder. *Int J Lang Commun Disord*. 2012;47(3): 233–244

372. Lloyd M, MacDonald M, Lord C. Motor skills of toddlers with autism spectrum disorders. *Autism*. 2013;17(2):133–146

373. Ament K, Mejia A, Buhlman R, et al. Evidence for specificity of motor impairments in catching and balance in children with autism. *J Autism Dev Disord*. 2015;45(3):742–751

374. Bilaver LA, Cushing LS, Cutler AT. Prevalence and correlates of educational intervention utilization among children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2016; 46(2): 561–571

375. Srinivasan SM, Pescatello LS, Bhat AN. Current perspectives on physical activity and exercise recommendations for children and adolescents with autism spectrum disorders. *Phys Ther*. 2014;94(6):875–889

376. Zimmer M, Desch L; Section on Complementary and Integrative Medicine; Council on Children with Disabilities; American Academy of Pediatrics. Sensory integration therapies for children with developmental and behavioral disorders. *Pediatrics*. 2012;129(6): 1186–1189

377. Wigham S, Rodgers J, South M, McConachie H, Freeston M. The interplay between sensory processing abnormalities, intolerance of uncertainty, anxiety and restricted and repetitive behaviours in autism spectrum di*sorder. J* Autism Dev Disord. 2015;45(4): 943–952

378. Barton EE, Reichow B, Schnitz A, Smith IC, Sherlock D. A systematic review of sensory-based treatments for children with disabilities. *Res Dev Disabil*. 2015; 37:64–80

379. Case-Smith J, Weaver LL, Fristad MA. A systematic review of sensory processing interventions for children with autism spectrum disorders. *Autism*. 2015;19(2):133–148

380. Bauman ML. Medical comorbidities in autism: challenges to diagnosis and treatment. Neurotherapeutics. 2010; 7(3):320–327

381. 381. Joshi G, Petty C, Wozniak J, et al. The heavy burden of psychiatric comorbidity in youth with autism spectrum disorders: a large comparative study of a psychiatrically referred population. *J Autism Dev Disord*. 2010;40(11): 1361–1370

382. Viscidi EW, Triche EW, Pescosolido MF, et al. Clinical characteristics of children with autism spectrum disorder and co-occurring epilepsy. *PLoS One*. 2013;8(7): e67797

383. van Eeghen AM, Pulsifer MB, Merker VL, et al. Understanding relationships between autism, intelligence, and epilepsy: a cross-disorder approach. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(2): 146–153

384. Sansa G, Carlson C, Doyle W, et al. Medically refractory epilepsy in autism. *Epilepsia*. 2011;52(6):1071–1075

385. Ibrahim SH, Voigt RG, Katusic SK, Weaver AL, Barbaresi WJ. Incidence of gastrointestinal symptoms in children with autism: a population-based study. *Pediatrics*. 2009;124(2): 680–686

386. Chaidez V, Hansen RL, Hertz-Picciotto I. Gastrointestinal problems in children with autism, developmental delays or typical development. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(5):1117–1127

387. Buie T, Campbell DB, Fuchs GJ III, et al. Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. *Pediatrics*. 2010;125(suppl 1): S1–S18

388. Bresnahan M, Hornig M, Schultz AF, et al. Association of maternal report of infant and toddler gastrointestinal symptoms with autism: evidence from a prospective birth cohort. J*AMA Psychiatry*. 2015;72(5): 466–474

389. Mazurek MO, Vasa RA, Kalb LG, et al. Anxiety, sensory over-responsivity, and gastrointestinal problems in children with autism spectrum disorders. *J Abnorm Child Psychol*. 2013;41(1): 165–176

390. Buie T, Fuchs GJ III, Furuta GT, et al. Recommendations for evaluation and treatment of common gastrointestinal problems in children with ASDs. *Pediatrics*. 2010;125(suppl 1):S19–S29

391. Maenner MJ, Arneson CL, Levy SE, Kirby RS, Nicholas JS, Durkin MS. Brief report: association between behavioral features and gastrointestinal problems among children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord. 2012;* 42(7):1520–1525

392. McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, Sharp WG. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta- analysis. *Pediatrics*. 2014;133(5): 872–883

393. Santocchi E, Guiducci L, Fulceri F, et al. Gut to brain interaction in autism spectrum disorders: a randomized controlled trial on the role of probiotics on clinical, biochemical and neurophysiological parameters. *BMC Psychiatry*. 2016;16:183

394. Son JS, Zheng LJ, Rowehl LM, et al. Comparison of fecal microbiota in children with autism spectrum disorders and neurotypical siblings in the Simons simplex collection. *PLoS One*. 2015;10(10):e0137725

395. Levy SE, Souders MC, Ittenbach RF, Giarelli E, Mulberg AE, Pinto-Martin JA. Relationship of dietary intake to gastrointestinal symptoms in children with autistic spectrum disorders. Biol Psychiatry. 2007;61(4):492–497

396. Hollway JA, Aman MG, Butter E. Correlates and risk markers for sleep disturbance in participants of the Autism Treatment Network. *J Autism Dev Disord*. 2013;43(12): 2830–2843

397. Sharp WG, Berry RC, McCracken C, et al. Feeding problems and nutrient intake in children with autism spectrum disorders: a meta-analysis and comprehensive review of the literature. *J Autism Dev Disord*. 2013;43(9): 2159–2173

398. Bandini LG, Anderson SE, Curtin C, et al. Food selectivity in children with autism spectrum disorders and typically developing children. *J Pediatr*. 2010; 157(2): 259–264

399. Hubbard KL, Anderson SE, Curtin C, Must A, Bandini LG. A comparison of food refusal related to characteristics of food in children with autism spectrum disorder and typically developing children. *J Acad Nutr Diet*. 2014;114(12):1981–1987

400. Emond A, Emmett P, Steer C, Golding J. Feeding symptoms, dietary patterns, and growth in young children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2010;126(2). Available at: *www.pediatrics.org/cgi/content/full/126/2/ e337*

401. Johnson CR, Turner K, Stewart PA, et al. Relationships between feeding problems, behavioral characteristics and nutritional quality in children with ASD. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(9): 2175–2184

402. Hyman SL, Stewart PA, Schmidt B, et al. Nutrient intake from food in children with autism. *Pediatrics*. 2012;130(suppl 2):S145–S153

403. Keown K, Bothwell J, Jain S. Nutritional implications of selective eating in a child with autism spectrum disorder. *BMJ Case Rep*. 2014;2014: bcr2013202581

404. Ma NS, Thompson C, Weston S. Brief report: scurvy as a manifestation of food selectivity in children with autism. *J Autism Dev Disord*. 2016;46(4): 1464–1470

405. Chiu M, Watson S. Xerophthalmia and vitamin A deficiency in an autistic child with a restricted diet. *BMJ Case Rep*. 2015;2015:bcr2015209413

406. Stewart PA, Hyman SL, Schmidt BL, et al. Dietary supplementation in children with autism spectrum disorders: common, insufficient, and excessive. *J Acad Nutr Diet*. 2015;115(8):1237–1248

407. Bailey RL, Fulgoni VL III, Keast DR, Lentino CV, Dwyer JT. Do dietary supplements improve micronutrient sufficiency in children and adolescents? *J Pediatr*. 2012;161(5): 837–842

408. Marshall J, Ware R, Ziviani J, Hill RJ, Dodrill P. Efficacy of interventions to improve feeding difficulties in children with autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Child Care Health Dev*. 2015;41(2): 278–302

409. Sharp WG, Jaquess DL, Morton JF, Herzinger CV. Pediatric feeding disorders: a quantitative synthesis of treatment outcomes. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2010;13(4):348–365

410. de Vinck-Baroody O, Shui A, Macklin EA, Hyman SL, Leventhal JM, Weitzman C. Overweight and obesity in a sample of children with autism spectrum 9 disorder. *Acad Pediatr*. 2015;15(4): 396–404

411. Broder-Fingert S, Brazauskas K, Lindgren K, Iannuzzi D, Van Cleave J. Prevalence of overweight and obesity in a large clinical sample of children with autism. *Acad Pediatr*. 2014;14(4): 408–414

412. Zuckerman KE, Hill AP, Guion K, Voltolina L, Fombonne E. Overweight and obesity: prevalence and correlates in a large clinical sample of children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(7):1708–1719

413. Phillips KL, Schieve LA, Visser S, et al. Prevalence and impact of unhealthy weight in a national sample of US adolescents with autism and other learning and behavioral disabilities. *Matern Child Health J*. 2014;18(8): 1964–1975

414. Hinckson EA, Dickinson A, Water T, Sands M, Penman L. Physical activity, dietary habits and overall health in overweight and obese children and youth with intellectual disability or autism. *Res Dev Disabil*. 2013;34(4): 1170–1178

415. Du RY, Yiu CKY, King NM. Oral health behaviours of preschool children with autism spectrum disorders and their barriers to dental care. *J Autism Dev Disord*. 2019;49(2):453–459

416. Call NA, Simmons CA, Mevers JE, Alvarez JP. Clinical outcomes of behavioral treatments for pica in children with developmental disabilities. *J Autism Dev Disord*. 2015;45(7):2105–2114

417. Fields V. Prevalence of pica in preschool children with and without autism spectrum disorder, study to explore early development — United States 2008–2016. In: Proceedings from the Epidemic Intelligence Service Conference; April 29–May 2, 2019; Atlanta, GA

418. Mohanty PH, Gabel M. Agitation and decreased oral intake in an adolescent with autism. *Pediatr Ann*. 2012;41(6): 1–3

419. Barton JC, Barton JC, Bertoli LF. Pica associated with iron deficiency or depletion: clinical and laboratory correlates in 262 non-pregnant adult outpatients. *BMC Blood Disord*. 2010;10:

420. Miano S, Ferri R. Epidemiology and management of insomnia in children with autistic spectrum disorders. *Paediatr Drugs*. 2010;12(2):75–84

421. Cortesi F, Giannotti F, Ivanenko A, Johnson K. Sleep in children with autistic spectrum disorder. *Sleep Med*. 2010;11(7): 659–664

422. Cohen S, Conduit R, Lockley SW, Rajaratnam SM, Cornish KM. The relationship between sleep and behavior in autism spectrum disorder (ASD): a review. *J Neurodev Disord*. 2014;6(1):44

423. Fadini CC, Lamônica DA, Fett-Conte AC, et al. Influence of sleep disorders on the behavior of individuals with autism spectrum disorder. *Front Hum Neurosci*. 2015;9:347

424. Veatch OJ, Maxwell-Horn AC, Malow BA. Sleep in autism spectrum disorders. *Curr Sleep Med Rep*. 2015;1(2):131–140

425. Blackmer AB, Feinstein JA. Management of sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders: a review. *Pharmacotherapy*. 2016;36(1): 84–98

426. Mazurek MO, Sohl K. Sleep and behavioral problems in children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2016;46(6):1906–1915

427. Malow BA, Katz T, Reynolds AM, et al. Sleep difficulties and medications in children with autism spectrum disorders: a registry study. *Pediatrics*. 2016;137(suppl 2):S98–S104

428. Malow BA, Byars K, Johnson K, et al; Sleep Committee of the Autism Treatment Network. A practice pathway for the identification, evaluation, and management of insomnia in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2012;130 (suppl 2):S106–S124

429. Humphreys JS, Gringras P, Blair PS, et al. Sleep patterns in children with autistic spectrum disorders: a prospective cohort study. *Arch Dis Child*. 2014;99(2):114–118

430. Goldman SE, Richdale AL, Clemons T, Malow BA. Parental sleep concerns in autism spectrum disorders: variations from childhood to adolescence. *J Autism Dev Disord*. 2012;42(4): 531–538

431. Veatch OJ, Pendergast JS, Allen MJ, et al. Genetic variation in melatonin pathway enzymes in children with autism spectrum disorder and comorbid sleep onset delay. J *Autism Dev Disord*. 2015;45(1):100–110

432. Williams SR, Zies D, Mullegama SV, Grotewiel MS, Elsea SH. Smith-Magenis syndrome results in disruption of CLOCK gene transcription and reveals an integral role for RAI1 in the maintenance of circadian rhythmicity. *Am J Hum Genet*. 2012;90(6):941–949

433. Dosman C, Witmans M, Zwaigenbaum L. Iron's role in paediatric restless legs syndrome - a review. *Paediatr Child Health*. 2012;17(4):193–197

434. Engelhardt CR, Mazurek MO, Sohl K. Media use and sleep among boys with autism spectrum disorder, ADHD, or typical development. *Pediatrics*. 2013; 132(6): 1081–1089

435. 435. Foley LS, Maddison R, Jiang Y, Marsh S, Olds T, Ridley K. Presleep activities and time of sleep onset in children. Pediatrics. 2013;131(2):276–282

436. Weiskop S, Richdale A, Matthews J. Behavioural treatment to reduce sleep problems in children with autism or fragile X syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47(2):94–104

437. Reed HE, McGrew SG, Artibee K, et al. Parent-based sleep education workshops in autism. *J Child Neurol*. 2009;24(8):936–945

438. Johnson CR, Turner KS, Foldes E, Brooks MM, Kronk R, Wiggs L. Behavioral parent training to address sleep disturbances in young children with autism spectrum disorder: a pilot trial. *Sleep Med*. 2013;14(10):995–1004

439. Vriend JL, Corkum PV, Moon EC, Smith IM. Behavioral interventions for sleep problems in children with autism spectrum disorders: current findings and future directions. *J Pediatr Psychol*. 2011;36(9):1017–1029

440. Malow BA, Adkins KW, Reynolds A, et al. Parent-based sleep education for children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2014; 44(1):216–228

441. Tordjman S, Najjar I, Bellissant E, et al. Advances in the research of melatonin in autism spectrum disorders: literature review and new perspectives. *Int J Mol Sci*. 2013;14(10): 20508–20542

442. Cortesi F, Giannotti F, Sebastiani T, Panunzi S, Valente D. Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. *J Sleep Res*. 2012;21(6):700–709

443. Malow B, Adkins KW, McGrew SG, et al. Melatonin for sleep in children with autism: a controlled trial examining dose, tolerability, and outcomes. *J Autism Dev Disord*. 2012;42(8): 1729–1737; author reply 1738

444. Merenstein D, Diener-West M, Halbower AC, Krist A, Rubin HR. The trial of infant response to diphenhydramine: the TIRED study–a randomized, controlled, patient-oriented trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(7):707–712

445. Fiks AG, Mayne SL, Song L, et al. Changing patterns of alpha agonist medication use in children and adolescents 2009-2011. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(4):362–367

446. Sikora DM, Johnson K, Clemons T, Katz T. The relationship between sleep problems and daytime behavior in children of different ages with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2012; 130(suppl 2):S83–S90

447. Anderson C, Law JK, Daniels A, et al. Occurrence and family impact of elopement in children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2012; 130(5): 870–877

448. Guan J, Li G. Injury mortality in individuals with autism. *Am J Public Health*. 2017;107(5):791–793

449. Rice CE, Zablotsky B, Avila RM, et al. Reported wandering behavior among children with autism spectrum disorder and/or intellectual disability. *J Pediatr*. 2016;174:232–239.e2

450. Canitano R, Vivanti G. Tics and Tourette syndrome in autism spectrum disorders. *Autism*. 2007;11(1):19–28

451. DeJong H, Bunton P, Hare DJ. A systematic review of interventions used to treat catatonic symptoms in people with autistic spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(9): 2127–2136

452. Gurney JG, McPheeters ML, Davis MM. Parental report of health conditions and health care use among children with and without autism: National Survey of Children's Health. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(8): 825–830

453. Simonoff E, Jones CR, Baird G, Pickles A, Happé F, Charman T. The persistence and stability of psychiatric problems in adolescents with autism spectrum disorders. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013;54(2): 186–194

454. Hill AP, Zuckerman KE, Hagen AD, et al. Aggressive behavior problems in children with autism spectrum disorders: prevalence and correlates in a large clinical sample. *Res Autism Spectr Disord*. 2014;8(9):1121–1133

455. Orinstein A, Tyson KE, Suh J, et al. Psychiatric symptoms in youth with a history of autism and optimal outcome. *J Autism Dev Disord*. 2015; 45(11): 3703–3714

456. Gotham K, Brunwasser SM, Lord C. Depre ssive and anxiety symptomtrajectories from school age through young adulthood in samples with autism spectrum disorder and developmental delay. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54(5):369–376.e3

457. Verheij C, Louwerse A, van der Ende J, et al. The stability of comorbid psychiatric disorders: a 7 year follow up of children with pervasive developmental disorder-not otherwise specified. *J Autism Dev Disord*. 2015; 45(12):3939–3948

458. Buck TR, Viskochil J, Farley M, et al. Psychiatric comorbidity and medication use in adults with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2014; 44(12):3063–3071

459. Salazar F, Baird G, Chandler S, et al. Co- occurring psychiatric disorders in preschool and elementary school-aged children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2015; 45(8):2283–2294

460. Kuhlthau KA, McDonnell E, Coury DL, Payakachat N, Macklin E. Associations of quality of life with health-related characteristics among children with autism. Autism. 2018;22(7):804–813

461. Weitzman C, Wegner L; Section on Developmental and Behavioral Pediatrics; Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health; Council on Early Childhood; Society for Developmental and Behavioral Pediatrics; American Academy of Pediatrics. Promoting optimal development: screening for behavioral and emotional problems. *Pediatrics*. 2015;135(2): 384–395

462. Volker MA, Lopata C, Smerbeck AM, et al. BASC-2 PRS profiles for students with high-functioning autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2010; 40(2):188–199

463. Ooi YP, Rescorla L, Ang RP, Woo B, Fung DS. Identification of autism spectrum disorders using the Child Behavior Checklist in Singapore. *J Autism Dev Disord*. 2011;41(9):1147–1156

464. Rosen TE, Mazefsky CA, Vasa RA, Lerner MD, et al. Co-occuring psychiatric conditions in autism spectrum disorder. *Int Rev Psychiatry*. 2018;30(1): 40–61

465. American Academy of Pediatrics. Caring for Children With Autism Spectrum Disorder: A Practical Resource Toolkit for Clinicians, 3rd edition. Available at: *https://toolkits.solutions.aap.org/autism/home*. Accessed December 1, 2019

466. Mahajan R, Bernal MP, Panzer R, et al; Autism Speaks Autism Treatment Network Psychopharmacology Committee. Clinical practice pathways for evaluation and medication choice for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2012;130 (suppl 2):S125–S138

467. Doyle CA, McDougle CJ. Pharmacologic treatments for the behavioral symptoms associated with autism spectrum disorders across the lifespan. *Dialogues Clin Neurosci*. 2012; 14(3): 263–279

468. Sukhodolsky DG, Scahill L, Gadow KD, et al. Parent-rated anxiety symptoms in children with pervasive developmental disorders: frequency and association with core autism symptoms and cognitive functioning. *J Abnorm Child Psychol*. 2008;36(1):117–128

469. Vasa RA, Mazurek MO, Mahajan R, et al. Assessment and treatment of anxiety in youth with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2016;137(suppl 2): S115–S123

470. Bitsika V, Sharpley CF, Andronicos NM, Agnew LL. Hypothalamus-pituitary- adrenal axis daily fluctuation, anxiety and age interact to predict cortisol concentrations in boys with an autism spectrum disorder. *Physiol Behav*. 2015; 138:200–207

471. Kerns CM, Maddox BB, Kendall PC, et al. Brief measures of anxiety in non- treatment-seeking youth with autism spectrum disorder. *Autism*. 2015;19(8): 969–979

472. Kreslins A, Robertson AE, Melville C. The effectiveness of psychosocial interventions for anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. Child Adolesc *Psychiatry Ment Health*. 2015;9:22

473. Lickel A, MacLean WE Jr., Blakeley-Smith A, Hepburn S. Assessment of the prerequisite skills for cognitive behavioral therapy in children with and without autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2012;42(6): 992–1000

474. Sukhodolsky DG, Bloch MH, Panza KE, Reichow B. Cognitive-behavioral therapy for anxiety in children with high- functioning autism: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2013;132(5). Available at: *www.pediatrics.org/cgi/content/full/ 132/5/e1341*

475. Ung D, Selles R, Small BJ, Storch EA. A systematic review and meta-analysis of cognitive-behavioral therapy for anxiety in youth with high-functioning autism spectrum disorders. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2015;46(4):533–547

476. Spencer D, Marshall J, Post B, et al. Psychotropic medication use and polypharmacy in children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2013; 132(5):833–840

477. De-la-Iglesia M, Olivar JS. Risk factors for depression in children and adolescents with high functioning autism spectrum disorders. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015: 127853

478. Segers M, Rawana J. What do we know about suicidality in autism spectrum disorders? A systematic review. *Autism* Res. 2014;7(4):507–521

479. 479. Zuckerbrot RA, Cheung A, Jensen PS, Stein REK, Laraque D; GLAD-PC Steering Group. Guidelines for Adolescent Depression in Primary Care (GLAD-PC): part I. Practice preparation, identification, assessment, and initial management. Pediatrics. 2018;141(3): e20174081

480. Williams K, Brignell A, Randall M, Silove N, Hazell P. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8):CD004677

481. Vannucchi G, Masi G, Toni C, Dell'Osso L, Erfurth A, Perugi G. Bipolar disorder in adults with Asperger's syndrome: a systematic review. *J Affect Disord*. 2014;168:151–160

482. Krebs G, Heyman I. Obsessive- compulsive disorder in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2015; 100(5):495–499

483. Zandt F, Prior M, Kyrios M. Repetitive behaviour in children with high functioning autism and obsessive compulsive disorder. *J Autism Dev Disord*. 2007;37(2):251–259

484. Murray K, Jassi A, Mataix-Cols D, Barrow F, Krebs G. Outcomes of cognitive behaviour therapy for obsessive-compulsive disorder in young people with and without autism spectrum disorders: A case controlled study. *Psychiatry Res*. 2015;228(1):8–13

485. McGuire K, Fung LK, Hagopian L, et al. Irritability and problem behavior in autism spectrum disorder: a practice pathway for pediatric primary care. *Pediatrics*. 2016;137(suppl 2): S136–S148

486. Doehring P, Reichow B, Palka T, Phillips C, Hagopian L. Behavioral approaches to managing severe problem behaviors in children with autism spectrum and related developmental disorders: a descriptive analysis. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2014;23(1):25–40

487. Fitzpatrick SE, Srivorakiat L, Wink LK, Pedapati EV, Erickson CA. Aggression in autism spectrum disorder: presentation and treatment options. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12: 1525–1538

488. Chen C, Shen YD, Xun GL, et al. Aggressive behaviors and treatable risk factors of preschool children with autism spectrum disorder. *Autism Res*. 2017;10(6): 1155–1162

489. Richards C, Davies L, Oliver C. Predictors of self-injurious behavior and self-restraint in autism spectrum disorder: towards a hypothesis of impaired behavioral control. *J Autism Dev Disord*. 2017;47(3): 701–713

490. Soke GN, Rosenberg SA, Rosenberg CR, Vasa RA, Lee LC, DiGuiseppi C. Self- injurious behaviors in children with autism spectrum disorder enrolled in the Study to Explore Early Development. *Autism*. 2018;22(5):625–635

491. Richards C, Moss J, Nelson L, Oliver C. Persistence of self-injurious behaviour in autism spectrum disorder over 3 years: a prospective cohort study of risk markers. *J Neurodev Disord*. 2016; 8:21

492. Powis L, Oliver C. The prevalence of aggression in genetic syndromes: a review. *Res Dev Disabil*. 2014;35(5): 1051–1071

493. Schubart JR, Camacho F, Leslie D. Psychotropic medication trends among children and adolescents with autism spectrum disorder in the Medicaid program. *Autism*. 2014;18(6):631–637

494. Jobski K, Höfer J, Hoffmann F, Bachmann C. Use of psychotropic drugs in patients with autism spectrum disorders: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;135(1):8–28

495. Rettew DC, Greenblatt J, Kamon J, et al. Antipsychotic medication prescribing in children enrolled in Medicaid. *Pediatrics*. 2015;135(4):658–665

496. Riddle MA. Pediatric Psychopharmacology for Primary Care, 1st ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2016

497. Mandell DS, Morales KH, Marcus SC, Stahmer AC, Doshi J, Polsky DE. Psychotropic medication use among Medicaid-enrolled children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2008; 121(3). Available at: *www.pediatrics.org/cgi/content/full/121/3/e441*

498. Rosenberg RE, Mandell DS, Farmer JE, Law JK, Marvin AR, Law PA. Psychotropic medication use among children with autism spectrum disorders enrolled in a national registry, 2007-2008. J *Autism Dev Disord*. 2010;40(3):342–351

499. Coury DL, Anagnostou E, Manning- Courtney P, et al. Use of psychotropic medication in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2012;130 (suppl 2):S69–S76

500. Mire SS, Nowell KP, Kubiszyn T, Goin- Kochel RP. Psychotropic medication use among children with autism spectrum disorders within the Simons Simplex Collection: are core features of autism spectrum disorder related? *Autism*. 2014;18(8):933–942

501. Witwer A, Lecavalier L. Treatment incidence and patterns in children and adolescents with autism spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;15(4):671–681

502. Frazier TW, Shattuck PT, Narendorf SC, Cooper BP, Wagner M, Spitznagel EL. Prevalence and correlates of psychotropic medication use in adolescents with an autism spectrum disorder with and without caregiver-reported attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2011;21(6):571–579

503. Bousman CA, Hopwood M. Commercial pharmacogenetic-based decision- support tools in psychiatry. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(6): 585–590

504. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, et al; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;98(2): 127–134

505. Hess GP, Fonseca E, Scott R, Fagerness J. Pharmacogenomic and pharmacogenetic-guided therapy as a tool in precision medicine: current state and factors impacting acceptance by stakeholders. Genet Res. 2015;97:e13

506. Farmer C, Thurm A, Grant P. Pharmacotherapy for the core symptoms in autistic disorder: current status of the research. *Drugs*. 2013; 73(4):303–314

507. Politte LC, Henry CA, McDougle CJ. Psychopharmacological interventions in autism spectrum disorder. *Harv Rev Psychiatry*. 2014;22(2):76–92

508. Baribeau DA, Anagnostou E. An update on medication management of behavioral disorders in autism. *Curr Psychiatry Rep*. 2014;16(3):437

509. Accordino RE, Kidd C, Politte LC, Henry CA, McDougle CJ. Psychopharmacological interventions in autism spectrum disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(7):937–952

510. Brown JT, Eum S, Cook EH, Bishop JR. Pharmacogenomics of autism spectrum disorder. *Pharmacogenomics*. 2017;18(4): 403–414

511. Nath D. Complementary and alternative medicine in the school-age child with autism. *J Pediatr Health Care*. 2017; 31(3):393–397

512. Lindly OJ, Thorburn S, Heisler K, Reyes NM, Zuckerman KE. Parents' use of complementary health approaches for young children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2018; 48(5):1803–1818

513. Höfer J, Hoffmann F, Bachmann C. Use of complementary and alternative medicine in children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review. *Autism*. 2017;21(4): 387–402

514. Green RR, Santoro N, Allshouse AA, Neal- Perry G, Derby C. Prevalence of complementary and alternative medicine and herbal remedy use in Hispanic and non-Hispanic white women: results from the study of women's health across the nation. *J Altern Complement Med*. 2017;23(10): 805–811

515. Hopf KP, Madren E, Santianni KA. Use and perceived effectiveness of complementary and alternative medicine to treat and manage the symptoms of autism in children: a survey of parents in a community population. *J Altern Complement Med*. 2016;22(1):25–32

516. 516. Levy SE, Hyman SL. Complementary and alternative medicine treatments for children with autism spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2015;24(1):117–143

517. 517. National Center for Complementary and Integrative Health. Autism. 2017. Available at: https:// nccih.nih.gov/ health/ autism. Accessed November 12, 2017

518. Levy SE. Repeated doses of porcine secretin did not improve symptoms, language, or cognitive functioning in children with autism or autism spectrum disorder. *Evid Based Ment Health*. 2002;5(1):22

519. 519. Perrin JM, Coury DL, Hyman SL, Cole L, Reynolds AM, Clemons T. Complementary and alternative medicine use in a large pediatric autism sample. Pediatrics. 2012; 130(suppl 2):S77–S82

520. 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

521. Hanson E, Kalish LA, Bunce E, et al. Use of complementary and alternative medicine among children diagnosed with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2007;37(4): 628–636

522. Valicenti-McDermott M, Burrows B, Bernstein L, et al. Use of complementary and alternative medicine in children with autism and other developmental disabilities: associations with ethnicity, child comorbid symptoms, and parental stress. *J Child Neurol*. 2014;29(3): 360–367

523. Marí-Bauset S, Zazpe I, Mari-Sanchis A, Llopis-González A, Morales-Suárez-Varela M. Evidence of the gluten-free and casein-free diet in autism spectrum disorders: a systematic review. *J Child Neurol*. 2014;29(12): 1718–1727

524. Dosman C, Adams D, Wudel B, Vogels L, Turner J, Vohra S. Complementary, holistic, and integrative medicine: autism spectrum disorder and gluten- and casein-free diet. *Pediatr Rev*. 2013; 34(10):e36–e41

525. Hyman SL, Stewart PA, Foley J, et al. The gluten-free/casein-free diet: a double- blind challenge trial in children with autism. *J Autism Dev Disord*. 2016;46(1): 205–220

526. Jia F, Wang B, Shan L, Xu Z, Staal WG, Du L. Core symptoms of autism improved after vitamin D supplementation. *Pediatrics*. 2015;135(1). Available at: *www.pediatrics.org/cgi/content/full/ 135/1/e196*

527. Saad K, Abdel-Rahman AA, Elserogy YM, et al. Vitamin D status in autism spectrum disorders and the efficacy of vitamin D supplementation in autistic children. *Nutr Neurosci*. 2016;19(8): 346–351

528. Bertoglio K, Jill James S, Deprey L, Brule N, Hendren RL. Pilot study of the effect of methyl B12 treatment on behavioral and biomarker measures in children with autism. *J Altern Complement Med*. 2010;16(5):555–560

529. Nye C, Brice A. Combined vitamin B6- magnesium treatment in autism spectrum disorder. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(4):CD003497

530. Mankad D, Dupuis A, Smile S, et al. A randomized, placebo controlled trial of omega-3 fatty acids in the treatment of young children with autism. *Mol Autism*. 2015;6:18

531. Valerie T. Discretionary fortification–a public health perspective. *Nutrients*. 2014;6(10):4421–4433

532. DeVilbiss EA, Gardner RM, Newschaffer CJ, Lee BK. Maternal folate status as a risk factor for autism spectrum disorders: a review of existing evidence. *Br J Nutr*. 2015;114(5): 663–672

533. Hickey SE, Curry CJ, Toriello HV. ACMG practice guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. *Genet Med*. 2013;15(2):153–156

534. Geretsegger M, Elefant C, Mössler K, Gold C, et al. Music therapy for people with autism spectrum disorde. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6: CD004381

535. Koenig KP, Buckley-Reen A, Garg S. Efficacy of the Get Ready to Learn yoga program among children with autism spectrum disorders: a pretest-posttest control group design. *Am J Occup Ther*. 2012;66(5): 538–546

536. Hourston S, Atchley R. Autism and mind- body therapies: a systematic review. *J Altern Complement Med*. 2017;23(5): 331–339

537. Wan Yunus F, Liu KP, Bissett M, Penkala S. Sensory-based intervention for children with behavioral problems: a systematic review. *J Autism Dev Disord*. 2015;45(11):3565–3579

538. Borgi M, Loliva D, Cerino S, et al. Effectiveness of a standardized equine-assisted therapy program for children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2016;46(1):1–9

539. Hoagwood KE, Acri M, Morrissey M, Peth-Pierce R. Animal-assisted therapies for youth with or at risk for mental health problems: a systematic review. *Appl Dev Sci*. 2017;21(1):1–13

540. Sinha Y, Silove N, Hayen A, Williams K. Auditory integration training and other sound therapies for autism spectrum disorders (ASD). Cochrane Database Syst Rev. 2011;(12):CD003681

541. Brondino N, Fusar-Poli L, Rocchetti M, Provenzani U, Barale F, Politi P. Complementary and alternative therapies for autism spectrum disorder. Evid Based Complement Alternat Med. 2015;2015:258589

542. Committee on Children With Disabilities. Counseling families who choose complementary and alternative medicine for their child with chronic illness or disability [published correction appears in Pediatrics. 2001; 108(2):507]. *Pediatrics*. 2001;107(3): 598–601

543. 5Levy SE, Frasso R, Colantonio S, et al. Shared decision making and

treatment decisions for young children with autism spectrum disorder. *Acad Pediatr*. 2016;16(6):571–578

544. Estes A, Olson E, Sullivan K, et al. Parenting-related stress and psychological distress in mothers of toddlers with autism spectrum disorders. *Brain Dev*. 2013;35(2): 133–138

545. Hayes SA, Watson SL. T he impact of parenting stress: a meta-analysis of studies comparing the experience of parenting stress in parents of children with and without autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2013; 43(3): 629–642

546. Horlin C, Falkmer M, Parsons R, Albrecht MA, Falkmer T. The cost of autism spectrum disorders. *PLoS One*. 2014;9(9):e106552

547. Child and Adolescent Health Measurement Initiative. National profile of children with special health care needs and autism spectrum disorders: key findings from the 2009/10 NS- CSHCN & 2011/12 NSCH. 2013. Available at: *https://www. childhealthdata.org/ docs/ drc/asd-data-brief_7-30-13. pdf*. Accessed December 1, 2019

548. Clifford T, Minnes P. Who participates in support groups for parents of children with autism spectrum disorders? The role of beliefs and coping style. **J Autism Dev Disord.** 2013;43(1): 179–187

549. Siller M, Reyes N, Hotez E, Hutman T, Sigman M. Longitudinal change in the use of services in autism spectrum disorder: understanding the role of child characteristics, family demographics, and parent cognitions. *Autism*. 2014;18(4):433–446

550. Mohd Roffeei SH, Abdullah N, Basar SK. Seeking social support on Facebook for children with autism spectrum disorders (ASDs). *Int J Med Inform*. 2015;84(5):375–385

551. Zablotsky B, Kalb LG, Freedman B, Vasa R, Stuart EA. Health care experiences and perceived financial impact among families of children with an autism spectrum disorder. *Psychiatr Serv*. 2014;65(3):395–398

552. McStay RL, Trembath D, Dissanayake C. Maternal stress and family quality of life in response to raising a child with autism: from preschool to adolescence. *Res Dev Disabil*. 2014;35(11):3119–3130

553. Green L. The well-being of siblings of individuals with autism. *ISRN Neurol*. 2013;2013:417194

554. Kuo DZ, Houtrow AJ; Council on Children With Disabilities. Recognition and management of medical complexity. *Pediatrics*. 2016;138(6):e20163021

555. Carbone PS, Behl DD, Azor V, Murphy NA. The medical home for children with autism spectrum disorders: parent and pediatrician perspectives. *J Autism Dev Disord*. 2010;40(3):317–324

556. Golnik A, Ireland M, Borowsky IW. Medical homes for children with autism: a physician survey. *Pediatrics*. 2009;123(3): 966–971

557. Liptak GS, Orlando M, Yingling JT, et al. Satisfaction with primary health care received by families of children with developmental disabilities. *J Pediatr Health Care*. 2006;20(4):245–252

558. Cheak-Zamora NC, Farmer JE. The impact of the medical home on access to care for children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2015;45(3):636–644

559. Kogan MD, Strickland BB, Blumberg SJ, Singh GK, Perrin JM, van Dyck PC. A national profile of the health care experiences and family impact of autism spectrum disorder among children in the United States, 2005-2006. *Pediatrics*. 2008;122(6). Available at: *www.pediatrics. org/cgi/content/full/ 122/6/ e1149*

560. 560. McKinney CM, Nelson T, Scott JM, Heaton LJ, Vaughn MG, Lewis CW. Predictors of unmet dental need in children with autism spectrum disorder: results from a national sample. *Acad Pediatr*. 2014;14(6): 624–631

561. 561. Adams RC, Levy SE; Council on Children with Disabilities. Shared decision-making and children with disabilities: pathways to consensus. Pediatrics. 2017;139(6):e20170956

562. Huws JC, Jones RS. Diagnosis, disclosure, and having autism: an interpretative phenomenological analysis of the perceptions of young people with autism. *J Intellect Dev Disabil*. 2008;33(2):99–107

563. White PH, Cooley WC; Transitions Clinical Report Authoring Group; American Academy of Pediatrics; American Academy of Family Physicians; American College of Physicians. Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home [published correction appears in *Pediatrics*. 2019;143(2):e20183610]. *Pedi atrics*.2018;142(5):e20182587

564. Got Transition. Health care providers. Available at: *http://www.gottransition. org/providers/index.cfm*. Accessed December 1, 2019

565. Autism Speaks. Puberty and adolescence resource: a guide for parents of adolescents with autism spectrum disorder. Available at: *https:// www. autismspeaks.org/sites/ default/ files/documents/ atn/puberty_tool_kit. pdf*. Accessed December 1, 2019

566. Kuder SJ, Accardo A. What works for college students with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2018; 48(3): 722–731

567. Nicolaidis C, Kripke CC, Raymaker D. Primary care for adults on the autism spectrum. *Med Clin North Am*. 2014; 98(5):1169–1191

568. Velott DL, Agbese E, Mandell D, et al. Medicaid 1915(c) Home- and Community-Based Services waivers for children with autism spectrum disorder. *Autism*. 2016;20(4):473–482

569. Interagency Autism Coordinating Committee. IACC strategic plan for autism spectrum disorder research: 2013 update. 2013. Available at: *https:// iacc.hhs.gov/publications/ strategic- plan/2013/*. Accessed March 25, 2017

570. Interagency Autism Coordinating Committee. IACC strategic plan for autism spectrum disorder: 2017 update. Available at: *https://iacc.hhs. gov/ publications/strategic-plan/2017/*. Accessed December 1, 2019

571. Interagency Autism Coordinating Committee. IACC strategic plan for autism spectrum disorder research: 2011 update. 2011. Available at: *https:// iacc. hhs.gov/publications/ strategic- plan/2011/*. Accessed March 25, 2017

572. Rutter M, Bailey A, Lord C. The Social Communication Questionnaire (SCQ) Manual. Los Angeles, CA: *Western Psychological* Services; 2003

573. Stone WL, Coonrod EE, Ousley O. Brief report: screening tool for autism in two-year-olds (STAT): development and preliminary data. *J Autism Dev Disord*. 2000;30(6):607–612

574. Stone WL, Coonrod EE, Turner LM, Pozdol SL. Psychometric properties of the STAT for early autism screening. *J Autism Dev Disord*. 2004;34(6): 691–701

575. Rowberry JJ, Macari S, Chen G, et al. Screening for autism spectrum disorders in 12-mo-old high-risk siblings by parental report. *J Autism Dev Disord*. 2015;45:221–229

576. Smith NJ, Sheldrick RC, Perrin EC. An Abbreviated Screening Instrument for Autism Spectrum Disorders. *Infant Ment Health J*. 2012;34(2):149–155

577. Salisbury LA, Nyce JD, Hannum CD, Sheldrick RC, Perrin EC. Sensitivity and specificity of 2 autism screeners among referred children between 16 and 48 mo of age. *J Dev Behav Pediatr*. 2018; 39(3):254–258

578. Choueiri R, Wagner S. A new interactive screening test for autism spectrum disorders in toddlers. *J Pediatr*. 2015; 167(2):460–466

579. Myers SM. Management of autism spectrum disorders in primary care. *Pediatr Ann*. 2009;38(1):42–49

580. Quintana H, Birmaher B, Stedge D, et al. Use of methylphenidate in the treatment of children with autistic disorder. *J Autism Dev Disord*. 1995; 25(3): 283–294

581. 5Handen BL, Johnson CR, Lubetsky M. Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Autism Dev Disord*. 2000;30(3): 245–255

582. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62(11):1266–1274

583. Pearson DA, Santos CW, Aman MG, et al. Effects of extended release methylphenidate treatment on ratings of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and associated behavior in children with autism spectrum disorders and ADHD symptoms. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013;23(5):337–351

584. Posey DJ, Aman MG, McCracken JT, et al. Positive effects of methylphenidate on inattention and hyperactivity in pervasive developmental disorders: an analysis of secondary measures. *Biol Psychiatry*. 2007;61(4):538–544

585. Reichow B, Volkmar FR, Bloch MH. Systematic review and meta-analysis of pharmacological treatment of the symptoms of attention-deficit/ hyperactivity disorder in children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 2013;43(10): 2435–2441

586. Jahromi LB, Kasari CL, McCracken JT, et al. Positive effects of methylphenidate on social communication and self-regulation in children with pervasive developmental disorders and hyperactivity. J *Autism Dev Disord*. 2009;39(3): 395–404

587. Santosh PJ, Baird G, Pityaratstian N, Tavare E, Gringras P. Impact of comorbid autism spectrum disorders on stimulant response in children with attention deficit hyperactivity disorder: a retrospective and prospective effectiveness study. *Child Care Health Dev*. 2006;32(5):575–583

588. Arnold LE, Aman MG, Cook AM, et al. Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. J *Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(10): 1196–1205

589. Harfterkamp M, Buitelaar JK, Minderaa RB, van de Loo-Neus G, van der Gaag RJ, Hoekstra PJ. Long-term treatment with atomoxetine for attention-deficit/ hyperactivity disorder symptoms in children and adolescents with autism spectrum disorder: an open-label extension study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013;23(3):194–199

590. Handen BL, Aman MG, Arnold LE, et al. Atomoxetine, parent training, and their combination in children with autism spectrum disorder and attention- deficit/ hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc* Psychiatry. 2015; 54(11): 905–915

591. Jaselskis CA, Cook EH Jr., Fletcher KE, Leventhal BL. Clonidine treatment of hyperactive and impulsive children with autistic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1992;12(5):322–327

592. Fankhauser MP, Karumanchi VC, German ML, Yates A, Karumanchi SD. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of transdermal clonidine in autism. *J Clin Psychiatry*. 1992;53(3): 77–82

593. Handen BL, Sahl R, Hardan AY. Guanfacine in children with autism and/ or intellectual disabilities. *J Dev Behav Pediatr*. 2008;29(4):303–308

594. Scahill L, McCracken JT, King BH, et al; Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Extended-release guanfacine for hyperactivity in children with autism spectrum disorder. *Am J Psychiatry*. 2015;172(12):1197–1206

595. McCracken JT, McGough J, Shah B, et al; Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med*. 2002;347(5):314–321

596. Shea S, Turgay A, Carroll A, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics*. 2004;114(5). Available at: *www.pediatrics.org/cgi/content/full/ 114/5/ e634*

597. Marcus RN, Owen R, Kamen L, et al. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(11): 1110–1119

598. Owen R, Sikich L, Marcus RN, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*. 2009; 124(6):1533–1540

599. 599. Arnold LE, Vitiello B, McDougle C, et al. Parent-defined target symptoms respond to risperidone in RUPP autism study: customer approach to clinical trials. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2003;42(12):1443–1450

600. Aman MG, McDougle CJ, Scahill L, et al; Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Medication and parent training in children with pervasive developmental disorders and serious behavior problems: results from a randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(12):1143–1154

601. Aman MG, Lam KS, Van Bourgondien ME. Medication patterns in patients with autism: temporal, regional, and demographic influences. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2005;15(1): 116–126

602. Aman M, Rettiganti M, Nagaraja HN, et al. Tolerability, safety, and benefits of risperidone in children and adolescents with autism: 21-month follow-up after 8- week placebo-controlled trial. J Child Adolesc *Psychopharmacol*. 2015;25(6): 482–493

603. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Risperidone treatment of autistic disorder: longer-term benefits and blinded discontinuation after 6 months. *Am J Psychiatry*. 2005;162(7):1361–1369

604. Pandina GJ, Bossie CA, Youssef E, Zhu Y, Dunbar F. Risperidone improves behavioral symptoms in children with autism in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disord*. 2007;37(2):367–373

605. Marcus RN, Owen R, Manos G, et al. Safety and tolerability of aripiprazole for irritability in pediatric patients with autistic disorder: a 52-week, open-label, multicenter study. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(9):1270–1276

606. Kent JM, Kushner S, Ning X, et al. Risperidone dosing in children and adolescents with autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Autism Dev Disord*. 2013;43(8): 1773–1783

607. Findling RL, Mankoski R, Timko K, et al. A randomized controlled trial investigating the safety and efficacy of aripiprazole in the long-term maintenance treatment of pediatric patients with irritability associated with autistic disorder. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(1):22–30

608. Troost PW, Lahuis BE, Steenhuis MP, et al. Long-term effects of risperidone in children with autism spectrum disorders: a placebo discontinuation study. J *Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(11):1137–1144

609. Anagnostou E, Aman MG, Handen BL, et al. Metformin for treatment of overweight induced by atypical antipsychotic medication in young people with autism spectrum disorder: a randomized clinical *trial*. JAMA Psychiatry. 2016;73(9):928–937

610. Fung LK, Mahajan R, Nozzolillo A, et al. Pharmacologic treatment of severe irritability and problem behaviors in autism: a systematic review and meta- analysis. Pediatrics. 2016;137(suppl 2): S124–S135

611. King BH, Hollander E, Sikich L, et al; STAART Psychopharmacology Network. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(6):583–590

612. McDougle CJ, Naylor ST, Cohen DJ, Volkmar FR, Heninger GR, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1996; 53(11):1001–1008

613. Hollander E, Chaplin W, Soorya L, et al. Divalproex sodium vs placebo for the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(4):990–998

614. Belsito KM, Law PA, Kirk KS, Landa RJ, Zimmerman AW. Lamotrigine therapy for autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disord*. 2001;31(2): 175–181

615. Hellings JA, Nickel EJ, Weckbaugh M, McCarter K, Mosier M, Schroeder SR. The overt aggression scale for rating aggression in outpatient youth with autistic disorder: preliminary findings. J *Neuropsychiatry Clin Neurosc*i. 2005; 17(1):29–35

616. Wasserman S, Iyengar R, Chaplin WF, et al. Levetiracetam versus placebo in childhood and adolescent autism: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006;21(6): 363–367

617. Hirota T, Veenstra-Vanderweele J, Hollander E, Kishi T. Antiepileptic medications in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(4):948–957

618. Canitano R. Mood stabilizers in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Clin Neuropharmacol*. 2015; 38(5):177–182

619. Niederhofer H. Venlafaxine has modest effects in autistic children. *Therapy*. 2004;1(1):87–90

620. McDougle CJ, Holmes JP, Carlson DC, Pelton GH, Cohen DJ, Price LH. A double- blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(7): 633–641

621. Hollander E, Soorya L, Wasserman S, Esposito K, Chaplin W, Anagnostou E. Divalproex sodium vs. placebo in the treatment of repetitive behaviours in autism spectrum disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006;9(2): 209–213

622. Rezaei V, Mohammadi MR, Ghanizadeh A, et al. Double-blind, placebo- controlled trial of risperidone plus topiramate in children with autistic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34(7): 1269–1272

623. Hollander E, Soorya L, Chaplin W, et al. A double-blind placebo-controlled trial of fluoxetine for repetitive behaviors and global severity in adult autism spectrum disorders. *Am J Psychiatry*. 2012;169(3):292–299

624. Hollander E, Phillips A, Chaplin W, et al. A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(3): 582–589

625. Ji N, Findling RL. An update on pharmacotherapy for autism spectrum disorder in children and adolescents. *Curr Opin Psychiatry*. 2015;28(2):91–101

626. Couturier JL, Nicolson R. A retrospective assessment of citalopram in children and adolescents with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2002; 12(3):243–248

627. Namerow L, Thomas P, Bostic JQ, Prince J, Monuteaux MC. Use of citalopram in pervasive developmental disorders. J Dev Behav Pediatr. 2003;24(2):104–108

628. Strawn JR, Welge JA, Wehry AM, Keeshin B, Rynn MA. Efficacy and tolerability of antidepressants in pediatric anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety*. 2015; 32(3):149–157

629. Buitelaar JK, van der Gaag RJ, van der Hoeven J. Buspirone in the management of anxiety and irritability in children with pervasive developmental disorders: results of an open-label study. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59(2): 56–59

630. Vasa RA, Carroll LM, Nozzolillo AA, et al. A systematic review of treatments for anxiety in youth with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2014; 44(12): 3215–3229

Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder

Susan L. Hyman, Susan E. Levy, Scott M. Myers and COUNCIL ON CHILDREN WITH DISABILITIES, SECTION ON DEVELOPMENTAL AND BEHAVIORAL PEDIATRICS

Pediatrics 2020;145;
DOI: 10.1542/peds.2019-3447 originally published online December 16, 2019;

Обновляемая информация и услуги	в том числе графики высокого разрешения здесь: *http://pediatrics.aappublications.org/content/145/1/e20193447*
Ссылки	документ содержит ссылки на 581 статью, с 62 из которых можно ознакомиться бесплатно: *http://pediatrics.aappublications.org/content/145/1/e20193447#BIBL*
Сборники узкой специализации	данный документ, наряду с другими по этой же теме, содержится в следующих сборниках: **Current Policy** *http://www.aappublications.org/cgi/collection/current_policy* **Council on Children with Disabilities** *http://www.aappublications.org/cgi/collection/council_on_children_ with_disabilities* **Section on Developmental Behavioral Pediatrics** *http://www.aappublications.org/cgi/collection/section_on_developm ental_behavioral_pediatrics* **Developmental/Behavioral Pediatrics** *http://www.aappublications.org/cgi/collection/development:behavior al_issues_sub* **Autism/ASD** *http://www.aappublications.org/cgi/collection/autism:asd_sub Children With Special Health* **Care Needs** *http://www.aappublications.org/cgi/collection/disabilities_sub*
Разрешение и лицензирование	Информация о возможности публикации выдержек из этого документа (данные, таблицы) либо документа полностью содержится на сайте: *http://www.aappublications.org/site/misc/Permissions.xhtml*
Репринты	Информация о возможности заказа печатных версий документа содержится на сайте: *http://www.aappublications.org/site/misc/reprints.xhtml*

PEDIATRICS®
OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder

Susan L. Hyman, Susan E. Levy, Scott M. Myers and COUNCIL ON CHILDREN WITH DISABILITIES, SECTION ON DEVELOPMENTAL AND BEHAVIORAL PEDIATRICS

Pediatrics 2020;145;
DOI: 10.1542/peds.2019-3447 originally published online December 16, 2019;

Онлайн версия этой статьи, а также другая актуальная информация размещены на сайте
http://pediatrics.aappublications.org/content/145/1/e20193447

Дополнительные данные размещены на странице
http://pediatrics.aappublications.org/content/suppl/2019/12/13/peds.
2019-3447. DCSupplemental

Журнал «Pediatrics» – официальное издание Американской академии педиатрии. Он публикуется ежемесячно с1948 года. «Pediatrics» является собственностью, изданием и торговой маркой Американской академии педиатрии, 141 Northwest Point Boulevard, Elk Grove Village, Illinois, 60007. Copyright © 2020 by the American Academy of Pediatrics. Все права защищены. ISSN периодического издания: 1073-0397

American Academy of Pediatrics
DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™