

Коморбидность СДВГ и расстройств аутистического спектра (РАС) у общинных дошкольников

Мария Кармен Карраскоса-Ромеро и Карлос де Кабо-де-ла-Вега

Дополнительная информация доступна в конце главы.

<http://dx.doi.org/10.5772/61400>

Абстрактный

Симптомы невнимательности и гиперактивности, особенности синдрома дефицита внимания / гиперактивности (СДВГ), часто регистрируются у детей с расстройствами аутистического спектра (РАС) и часто возникают одновременно. Фактические данные показывают, что 20-50% детей с СДВГ соответствуют критериям РАС, а 30-80% детей с РАС соответствуют критериям СДВГ.

Согласно DSM-IV, существенными чертами аутистического расстройства (АД) являются «наличие заметно ненормального или нарушенного развития в социальном взаимодействии и общении и заметно ограниченный репертуар деятельности и интересов». Дифференциальный диагноз «повсеместного расстройства развития» (PDD: аутистическое расстройство, расстройство Ретта, детское дезинтегративное расстройство, расстройство Аспергера) и «повсеместное расстройство развития, не определенное иным образом» (PDD-NOS) часто затруднено у детей дошкольного возраста. Это особенно верно при оценке вербального и невербального общения, поскольку как выразительный, так и когнитивный язык еще не сформировались, и между этими детьми существует много различий в периоде их освоения (до трех лет). Как результат, многим из этих детей поставлен диагноз PDD-NOS, не отвечающий критериям определенного типа PDD; в эту категорию входят презентации с «атипичным аутизмом», не соответствующие критериям АД. В результате концепция PDD-NOS стала неоднозначной. Часто диагноз не может быть установлен раньше трехлетнего возраста, что отсрочивает терапевтическое вмешательство. Более того, дифференциальная диагностика между СДВГ и ПДА-БДУ может быть особенно сложной, особенно у детей грудного и раннего возраста. Однако, следуя рекомендациям DSM-IV, диагноз РАС был включен в число критериев исключения для СДВГ. Такое исключение вызвало серьезные споры относительно необходимости и преимуществ сохранения такого разделения. Презентация, не соответствующая критериям АД. В результате концепция PDD-NOS стала неоднозначной. Часто диагноз не может быть установлен раньше трехлетнего возраста, что отсрочивает терапевтическое вмешательство. Более того, дифференциальная диагностика между СДВГ и ПДА-БДУ может быть особенно сложной, особенно у детей грудного и раннего возраста. Однако, следуя рекомендациям DSM-IV, диагноз РАС был включен в число критериев исключения для СДВГ. Такое исключение вызвало серьезные споры относительно необходимости и преимуществ сохранения такого разделения. Презентация, не соответствующая критериям АД. В результате концепция PDD-NOS стала неоднозначной. Часто диагноз не может быть установлен раньше трехлетнего возраста, что отсрочивает терапевтическое вмешательство. Более того, дифференциальная диагностика между СДВГ и ПДА-БДУ может быть особенно сложной, особенно у детей грудного и раннего возраста. Однако, следуя рекомендациям DSM-IV, диагноз РАС был включен в число критериев исключения для СДВГ. Такое исключение вызвало серьезные споры относительно необходимости и преимуществ сохранения такого разделения. Дифференциальный диагноз между СДВГ и ПДА-БДУ может быть особенно трудным, особенно у детей грудного и раннего возраста. Однако, следуя рекомендациям DSM-IV, диагноз РАС был включен в число критериев исключения для СДВГ. Такое исключение вызвало серьезные споры относительно необходимости и преимуществ сохранения такого разделения.

В настоящее время опубликовано новое издание DSM: DSM-5® (пятое издание, 2013). Среди преимуществ этого нового руководства: i) дальнейшая категоризация пострадавших и ii) возможность постановки диагноза в возрасте до трех лет. DSM-5 учитывает, что языковые ограничения не характерны для аутизма. Новая диагностическая категория «Расстройство социальной коммуникации» появляется отдельно от РАС, которая не стремится создать новую подкатегорию.

В свете новых критериев DSM-V, которые позволяют проводить двойную диагностику поведения РАС и СДВГ, в этой главе мы рассмотрим клиническое совпадение этих двух состояний, особенно в отношении их сопутствующих заболеваний у общинных дошкольников (обычно классифицируемых как PDD-NOS.). Мы также рассмотрим возможные направления будущих исследований, необходимых для улучшения нашего понимания этиологических / генетических факторов, а также соответствующей последовательности терапевтических вмешательств и фармакологического лечения (психостимулирующие и нестимулирующие препараты) для совместного возникновения этих расстройств.

Ключевые слова: Аутизм, синдром дефицита внимания / гиперактивности, сопутствующие заболевания, дошкольники, двойной диагноз, терапия, исследования

1. Введение

Симптомы невнимательности и гиперактивности - это признаки синдрома дефицита внимания / гиперактивности (СДВГ), которые часто регистрируются у детей с расстройствами аутистического спектра (РАС). Данные показывают, что 20–50% детей с СДВГ соответствовали критериям РАС, особенно в дошкольном возрасте, а 30–80% пациентов с РАС соответствовали критериям СДВГ [1]. Предполагается, что оба расстройства нервной системы имеют общую генетическую предрасположенность [2].

Согласно DSM-IV-TR [3], существенными признаками аутистического расстройства (AD) являются «наличие заметно ненормального или нарушенного развития в социальном взаимодействии и общении и заметно ограниченный репертуар деятельности и интересов». Дифференциальный диагноз общего расстройства развития (PDD: аутичное расстройство, расстройство Аспергера, дезинтегративное расстройство в детстве, расстройство Ретта) и всеобъемлющего расстройства развития, не оговоренного иным образом (PDD-NOS), может быть трудным для детей дошкольного возраста. Это особенно верно при оценке вербального и невербального общения, поскольку как выразительный, так и когнитивный язык еще не сформировались, и существует много различий в периоде их освоения среди этих детей (до трех лет). Как результат, многим из этих детей поставлен диагноз PDD-NOS, не отвечающий критериям для определенного типа PDD. В эту категорию входят проявления атипичного аутизма, не отвечающие критериям AD. В результате концепция PDD-NOS стала неоднозначной; Чрезмерное использование PDD-NOS привело к путанице в диагнозе и способствовало «эпидемии» аутизма. Часто диагноз не может быть установлен раньше трехлетнего возраста, что отсрочивает терапевтическое вмешательство. Более того, дифференциальная диагностика между СДВГ и ПДД-БДУ может быть особенно сложной, особенно у младенцев и маленьких детей. Однако, следуя рекомендациям DSM-IV, диагноз РАС был включен в число критериев исключения СДВГ. Такое исключение вызвало серьезные споры относительно необходимости и преимуществ сохранения такого разделения.

В настоящее время опубликовано новое издание DSM (Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам Американской психиатрической ассоциации): DSM-5® (APA. Пятое издание, 2013 г.) [4]. DSM-5 в основном предназначен для использования в качестве справочника для клинического персонала.

обзоры доступны для повседневной практики. Расстройства были классифицированы по соответствующим критериям, чтобы улучшить точную диагностику этих синдромов. Следует отметить, что среди основных изменений детских расстройств, содержащихся в новой редакции, можно выделить следующие [5, 6] (см. Таблицу 2).

DSM	РАС	СДВГ
DSM-I (1952) и DSM-II (1968)	Нет терминологии для общего развития. Нет терминов для обозначения синдрома дефицита внимания или аутизма. Минимальная дисфункция головного мозга Ближайшее наименование: Шизофреническая реакция, синдром гиперактивного ребенка. (Категория детства)	Гиперкинетическая реакция детей
DSM-III (1980)	Распространенные расстройства развития (PDD): атипичный аутизм, детский аутизм, PDD с детским началом	ДОБАВИТЬ: синдром дефицита внимания
DSM-III-R (1987)	Общие расстройства развития (PDD): аутистическое расстройство, PDD-NOS	СДВГ: синдром дефицита внимания с гиперактивностью
DSM-IV (1994)	Общие расстройства развития (PDD): синдром Аспергера, синдром Ретта, Детское дезинтегративное расстройство, аутичное расстройство, PDD-NOS	СДВГ: синдром дефицита внимания с гиперактивностью. Различают три подтипа СДВГ: Преимущественно гиперактивно-импульсивный тип, преимущественно невнимательный тип, Комбинированный тип
DSM-IV-TR (2000)	Диагнозы такие же, поправка текста для PDD-NOS	Одинаковые диагнозы
DSM 5 (Май 2013)	РАС - это новое единичное заболевание с разной степенью тяжести симптомов. Новая диагностическая категория: расстройство социальной коммуникации.	Спецификаторы представления, которые напрямую сопоставляются с предыдущими подтипами. Различные уровни тяжести симптомов

Таблица 1. Эволюция нозологии и история DSM

DSM-5 и DSM IV	СДВГ	РАС
ИЗМЕНЕНИЯ	СДВГ не исчезает в определенном возрасте. Определение СДВГ было обновлено как РАС. Настоящая редакция диагноза в DSM-5, чтобы более точно охарактеризовать опыт пострадавших взрослых.	Одно из главных изменений в DSM-5 касается представляет собой новый, более точный и полезный с научной и медицинской точки зрения способ диагностики субъектов с аутистическими расстройствами.
ОСНОВНЫЕ ДОМЕНЫ	Критерии не изменились по сравнению с DSM-IV. Симптомы по-прежнему классифицируются по двум категориям: невнимательность и гиперактивность / импульсивность (включая такие формы поведения, как чрезмерное общение,	Согласно DSM-IV, у субъектов были диагностированы четыре различных состояния: дезинтегративное расстройство детского возраста, расстройство Аспергера. Аутистическое расстройство

DSM-5 против DSM IV	СДВГ	РАС
	нарушение организационных навыков, невнимание к деталям, извиваемость, или неспособность сидеть и оставаться на месте) В подтипах DSM-5 были заменены спецификаторами представления, которые относятся непосредственно к предыдущим подтипам.	Общее расстройство развития, не указанное иначе При использовании DSM 5 разные группы исчезают. РАС - это новый термин DSM-5, отражающий научный консенсус о том, что ранее четыре отдельных состояния на самом деле являются одним расстройством с несколькими степенями тяжести симптомов в двух основных областях: 1) Дефицит социального взаимодействия и социальной коммуникации 2) Ограниченное повторяющееся поведение, деятельность и интересы (РРК) (*)
СИМПТОМЫ	В DSM-5 используются те же 18 симптомов, что и в DSM-IV, и сохраняется классификация на две области симптомов интерпретация невербальных взаимодействий (гиперактивность / импульсивность и несоответствующие реакции в разговоре, или невнимательность). неспособность построить соответствующий возрасту Дети должны иметь не менее шести друзей. Кроме того, люди с РАС склонны симптомы из одной (или обеих) группы критериев и критериев невнимательности гиперактивности или импульсивности, тогда как у подростков и взрослых (старше 17 лет) должно быть пять.	У пациентов с РАС часто наблюдаются нарушения коммуникации, в том числе неправильные сильно зависеть от распорядка, сверхчувствительна к изменениям окружающей среды или сильно сосредотачиваться на неподходящих предметах. Симптомы РАС, кажется, варьируются от легких до более тяжелых.
ВОЗРАСТ НАЧАЛА	Согласно DSM-5, ряд симптомов СДВГ у субъекта должен появиться до 12 лет, тогда как при использовании DSM-IV возраст появления симптомов не может быть определен до тех пор, пока 7 лет.	Согласно новым критериям DSM-5, диагностика РАС требует раннего наличия симптомов в детстве, даже если они пожилой возраст. Настоящая модификация критериев способствует более ранней диагностике РАС, но также позволяет включать субъектов, симптомы которых не полностью идентифицированы до тех пор, пока социальные задачи не превзойдут их возможности. Это существенное улучшение по сравнению с критериями DSMIV, которые были сосредоточены на диагностика у детей школьного возраста расстройств, связанных с аутизмом. Однако до сих пор не удается выявить РАС у детей младшего возраста.
КРИТЕРИЙ ИСКЛЮЧЕНИЯ	Симптомы СДВГ не могут появиться только во время шизофрении или другого психотического расстройства и должны	DSM-5 не включает критерии исключения для субъектов с РАС, потому что симптомы РАС и СДВГ имеют тенденцию возникать одновременно.

DSM-5 против DSM IV	СДВГ	РАС
	не лучше объяснить другим психическим заболеванием.	(*) Поскольку для диагностики РАС требуются оба домена, «расстройство социального общения» диагностируется, когда не появляются RRB.

Таблица 2. Основные изменения ADHA / ASD с DSM-IV-TR на DSM-5

- Глава DSM-IV, которая включает «Диагнозы, обычно впервые устанавливаемые в младенчестве, детстве или подростковом возрасте», была удалена и заменена в Разделе II (Диагностические критерии и коды) DSM-5 термином «расстройства нервного развития».
- И СДВГ, и РАС теперь классифицируются вместе как расстройства нервного развития, которые также включают некоторые бывшие DSM-IV «расстройства, впервые диагностированные в младенчестве, детстве или подростковом возрасте», встречающиеся в DSM-5.
- DSM-5 заменяет термин «умственная отсталость» на *Интеллектуальная недееспособность*, и срок *нарушение интеллектуального развития* в скобках указывается классификационная система Всемирной организации здравоохранения.
- Коммуникативные расстройства DSM-5 включают новое состояние: социальное (прагматическое) коммуникативное расстройство.
- РАС - это новый термин в DSM-5, отражающий научный консенсус о том, что расстройство Аспергера, AD / аутизм, PDD-NOS и детское дезинтегративное расстройство (ранее считавшееся отдельными расстройствами) на самом деле представляют собой одно и то же.
- Критерии диагностики СДВГ в новой редакции аналогичны критериям в DSM-IV. Однако в DSM-5 было внесено несколько тонких, но очень важных изменений. Среди наиболее примечательных является то, что диагностические критерии теперь позволяют ставить сопутствующий диагноз СДВГ с РАС. DSM-IV требовал «четких доказательств клинически значимых нарушений социального, академического или профессионального функционирования»; в DSM-5 это было изменено на: «Имеются четкие доказательства того, что симптомы влияют на качество социальной, академической или профессиональной деятельности или снижают его». Кроме того, СДВГ теперь включен в главу текста, посвященную расстройствам нервного развития, а не сгруппирован с расстройствами деструктивного поведения, как это было раньше.

Среди преимуществ этого нового руководства: 1) дальнейшая категоризация пострадавших и 2) возможность постановки диагноза в возрасте до трех лет. DSM-5 учитывает, что языковые ограничения не характерны для аутизма. Новая диагностическая категория «расстройство социального общения» появляется отдельно от РАС, которая не стремится создать новую подкатегорию.

Принимая во внимание новые критерии из DSM-5, которые позволяют двойной диагноз поведения РАС и СДВГ, в этой главе мы рассмотрим клиническое совпадение этих двух состояний, особенно в отношении их сопутствующих заболеваний у детей младшего дошкольного возраста (в возрасте до трех лет, обычно классифицируется как PDD-NOS). Мы также рассмотрим возможные новые перспективы исследований, чтобы получить более полное представление об этиологии / генетических факторах, а также о соответствующей последовательности

терапевтические вмешательства и фармакологическое лечение (психостимулирующие и нестимулирующие препараты) при одновременном возникновении этих расстройств.

2. Дифференциальная диагностика нарушений психического развития.

Расстройства нервного развития (NDD) - это нарушения роста, развития и функции мозга, которые влияют на эмоции, способность к обучению и память и проявляются по мере роста человека. Это расстройство подчеркивается характерными недостатками: когнитивными нарушениями, задержками в психологических особенностях, обусловленных созреванием, наложением NDD и генетической предрасположенностью,

В DSM-IV глава, которая включает «Диагнозы, обычно впервые устанавливаемые в младенчестве, детстве или подростковом возрасте», была удалена и заменена в DSM-5 указанием «Расстройства нервного развития» [4, стр. 229-272], который включает шесть категорий:

- Специфическое расстройство обучения
- Коммуникативные расстройства
- Умственная отсталость (нарушение умственного развития)
- Расстройство аутистического спектра
- Двигательные расстройства
- Синдром дефицита внимания и гиперактивности

Признание распространенности сопутствующих заболеваний при NDD, особенно в дошкольном возрасте, важно для получения более полного и всестороннего видения диапазона способностей и недостатков ребенка, не ограничиваясь возможностями исключения устаревших диагностических критериев DSM-IV. . Тем более, что эти условия часто накладываются друг на друга, для оказания соответствующих услуг необходима точная дифференциальная диагностика. Если раньше наше диагностическое руководство (DSM-IV-TR) предотвращало сопутствующие диагнозы таких расстройств, как аутизм и СДВГ, то в DSM-5 этого исключения больше нет. Это признание того факта, что, хотя симптомы могут совпадать, ребенок с аутизмом и СДВГ явно отличается от ребенка с одним аутизмом и, следовательно, может нуждаться в других услугах вмешательства [1, 5, 6].

В этом раннем возрасте необходимо учитывать развитие нервной системы во всех ситуациях, которые могут включать как трудности в обучении, так и общение. Таким образом, NDD в раннем детстве, как мы подчеркиваем в их дифференциальной диагностике, в основном включают: умственную отсталость, коммуникативные расстройства, РАС и СДВГ.

2.1. Ограниченными интеллектуальными возможностями

Подкласс DSM-5 включает:

- Умственная отсталость (нарушение умственного развития)

- Неуточненная интеллектуальная инвалидность (нарушение интеллектуального развития)
- Глобальная задержка развития

«Выбор, какую категорию использовать, в значительной степени определяется силой или ясностью свидетельств того, что критерии соблюдены» [4, стр. 229].

• Умственная отсталость (ID, нарушение интеллектуального развития) 319

DSM-5 вводит изменения в названии и критериях умственной отсталости, включая отказ от первичной зависимости от показателей IQ:

Имя. «Умственная отсталость» заменяется на *Интеллектуальная недееспособность*. ID включает как интеллектуальные, так и адаптивные функциональные дефициты. Начало этого расстройства происходит во время развития. Для оценки степени тяжести используются три области: практические, концептуальные и социальные жизненные навыки.

Устранение подтипов на основе IQ. В DSM-IV интеллектуальная функция стандартно оценивается с использованием культурно приемлемых, всеобъемлющих, психометрически достоверных и надежных тестов интеллекта, которые проводятся индивидуально (мягкий = IQ 55–70; средний = IQ 40–55; тяжелый = IQ 25–40; Глубокий = IQ <25). В DSM-5 не перечислены легкие, средние, тяжелые и глубокие подтипы; но легкой, средней и тяжелой степени тяжести. Коды серьезности указывают на видение диагностирующего клинициста степени тяжести адаптивного функционирования. Результаты тестов IQ представляют собой концептуальные функциональные аппроксимации, которые могут не быть инструментами для оценки выполнения практических заданий по рассуждению в реальных жизненных ситуациях. Однако, согласно новому DSM-5, субъект с серьезными социальными нарушениями (достаточно, чтобы быть помещенным в категорию умеренных, например) могут быть отнесены к категории «легкие», поскольку их IQ достигает 80–85 баллов. В DSM-5 меньше внимания уделяется уровню нарушения (например, баллам IQ), а больше - размеру и типу вмешательства, которое необходимо применить.

- **Легкая умственная отсталость:** В эту группу входит примерно 85% лиц с ИН, и она более или менее эквивалентна образовательной категории, ранее называвшейся «обучаемым», а именно, люди в этой группе имеют возможность достичь определенного академического успеха.
- Дети с этим ID обычно развивают коммуникативные и социальные навыки в дошкольный период (0–5 лет), и их часто невозможно отличить от детей без дефицита ID, пока они не станут старше. Следовательно, изначально проблемы с обучением можно отнести к дефициту внимания, особенно если он также присутствует с гиперактивностью.
- Достигнув позднего подросткового возраста, они обычно достигают начального академического уровня (примерно до шестого класса) или выше, если рассчитывают при достаточной поддержке. Часто им удается жить независимой жизнью в контексте своих сообществ, получающих минимальную дополнительную поддержку, такую как помощь в принятии жизненных решений. Для других навыков, таких как питание, транспорт, покупки и финансы, могут потребоваться дополнительные напоминания, инструкции и время.
- **Умеренная, тяжелая и глубокая умственная отсталость: обычно не возникает путаницы в дифференциальном диагнозе с СДВГ, но может существовать сопутствующая патология с РАС.**

Следовательно, диагноз РАС теперь требует ссылки на интеллектуальные способности: «РАС с сопутствующим интеллектуальным нарушением или без него».

• **Глобальная задержка развития 315,8 (F 88)**

«Этот диагноз предназначен для лиц моложе 5 лет, когда клиническая тяжесть не может быть достоверно оценена в раннем детстве» [4, с. 230]. Критерии:

- несоблюдение этапов развития
- невозможно оценить с помощью стандартных тестов
- требуется переоценка

• **Неуточненная интеллектуальная инвалидность (нарушение интеллектуального развития) 319 (F79)**

«Этот диагноз предназначен для лиц старше 5 лет, когда оценка степени ID с помощью доступных на месте процедур затруднена или невозможна из-за связанных сенсорных или физических нарушений» [4, стр. 231].

2.2. Коммуникативные расстройства

Расстройства общения в DSM-5 включают новые и обновленные синдромы:

- Расстройство речи, которое представляет собой комбинацию смешанных рецептивно-экспрессивных и экспрессивных расстройств речи по DSM-IV.
- Расстройство звука речи заменяет так называемое фонологическое расстройство.
- Нарушение беглости речи с детства заменяет термин заикание.
- Социальное (прагматическое) коммуникативное расстройство (SCD) - это недавно придуманная патология, состоящая из постоянных трудностей в социальном использовании невербальной и вербальной коммуникации (ASD должны быть исключены).

В этой главе мы упоминаем только новую категорию - SCD.

• **Социальное (прагматическое) коммуникативное расстройство (BCC) 315,39 (F80.89).**

ВСС - это прагматическая инвалидность, диагноз которой основан на ухудшении социального использования вербального и невербального общения в естественной среде ребенка, что влияет на развитие понимания дискурса и социальных отношений и не может быть объяснено плохими навыками в области грамматика, структура слова или общая когнитивная способность. Симптомы включают проблемы с несоответствующими реакциями в разговоре, а также трудности в освоении и использовании устной и письменной речи. Поскольку симптомы, описанные в SCD, не были определены в предыдущих редакциях DSM, многие люди с этими симптомами могли быть отнесены к не определенной иным образом категории расстройства всестороннего развития [см. Обзор 7].

Социальное общение можно определить как «синергетическое возникновение социального взаимодействия, социального познания, прагматики (вербальной и невербальной), а также рецептивной и экспрессивной обработки речи» [8]. Прагматика [в 9] определяется как «диапазон коммуникативных функций (причина для

разговор), частота общения, навыки дискурса (очередность, поддержание и изменение темы) и гибкость для изменения речи для разных слушателей и социальных ситуаций». Рэпин и Аллен [10] придумали термин «синдром семантико-прагматического дефицита» для описания детей, которые особенно разговорчивы, демонстрируют проблемы с поиском слов и с трудностями в разговоре, в том числе с сохранением нити дискурса. Соответственно, Бишоп и Розенблум [11] начали использовать термин семантико-прагматическое расстройство для характеристики детей с трудностями в понимании и соблюдении правил разговора и которые могут использовать необычный язык или выбор слов в своей речи. Однако было высказано предположение, что семантический дефицит не всегда может сочетаться с прагматическим дефицитом. Таким образом,

Расстройства социальной коммуникации могут соответствовать другому диагнозу или могут иметь место в связи с другими состояниями. Прагматические языковые нарушения были описаны при различных неврологических заболеваниях, таких как эпилепсия [13], у детей с поведенческими проблемами [14,15], а также в психиатрических больницах и NDD, включая, среди прочего, нарушения языкового обучения, интеллектуальные нарушения, РАС [16] и СДВГ [17]. Дети с прагматическими языковыми нарушениями могут быть помещены в континуум между людьми с определенными языковыми нарушениями и людьми с дефицитом социальной коммуникации, связанными с РАС [16]. Что касается СДВГ, было высказано предположение, что основные симптомы расстройства (например, гиперактивность, импульсивность, невнимательность) также могут ухудшать их навыки социального общения, что, в свою очередь, может вызвать дальнейшие ограничения в академической успеваемости, общении и участии в общественной жизни [18, 19]. Стандартизированные меры, доступные для теста прагматического языка, обычно проводятся у детей старше 3 лет. Версия для дошкольных учреждений (от рождения до 4 лет) [20] предоставляет исключительно описательную информацию, которую можно использовать для распознавания слабых и сильных сторон и определения целей лечения.

В SCD ограниченные возможности социальной коммуникации являются причиной функциональных ограничений в академической успеваемости, эффективном общении, профессиональной деятельности или социальном участии, по отдельности или в любой комбинации вышеупомянутых характеристик.

Симптомы должны проявляться в раннем возрасте, даже если они не обнаруживаются до тех пор, пока они не станут старше, когда коммуникативные, языковые или речевые потребности выходят за рамки их возможностей. Его не следует относить к разделу РАС, потому что он соответствует типу пациента, демонстрирующего родственные, но различные симптомы (см. [3]).

Преимущества:

- Включение SCD в DSM-5 может стимулировать дальнейшие исследования социальных (прагматических) коммуникативных расстройств с использованием операционных диагностических критериев и, таким образом, способствовать лучшему пониманию и документированию фундаментальных характеристик и валидности SCD.
- Поможет людям с этими симптомами получить доступ к подходящему лечению, адаптированному к их заболеванию.
- Полевые испытания DSM-5 предоставили доказательства ВСС, указав, что более низкие диагнозы РАС в DSM-IV могут быть объяснены переходом к диагностической категории ВСС [21].

- Вероятно, что людям с нарушениями социального общения и / или прагматической языковой инвалидностью был поставлен диагноз DSM-IV PDD-NOS.

Недостатки:

- Недостаток продольных исследований снижает наши шансы экстраполировать предыдущую литературу на SCD.
- Стандартные меры, доступные для Теста прагматического языка, обычно проводятся у детей старше 3 лет, а версия для дошкольников - для детей от рождения до 4 лет.
- Следующие шаги должны состоять в подтверждении эффективности критериев ВСС, а также в оценке влияния культурных и социально-демографических факторов на его внешний вид.

2.3. Расстройство аутистического спектра (РАС) 299.00 (f84.0)

Аутизм, изнурительный неврологический дефект у детей, представляет собой весьма разнородный набор расстройств с широкими вариациями по тяжести симптомов, интеллектуальному уровню и функциональной инвалидности. Это многофакторное заболевание, связанное с широким спектром факторов риска окружающей среды и генетической предрасположенности. Окончательных биологических маркеров аутизма нет, поэтому в большинстве случаев диагноз основывается на различных поведенческих признаках. Поскольку у аутичных пациентов могут быть очень разные симптомы и особенности, аутизм считается расстройством спектра [22].

Диагноз РАС вызывает серьезную озабоченность у практикующего педиатра, потому что его частота возрастает на протяжении десятилетий, причем в период с 1991 по 1997 год было зарегистрировано удивительное увеличение распространенности у детей на 556% (выше, чем у синдрома Дауна, рака или расщелины позвоночника). Исследователи не могут прийти к единому мнению, является ли эта тенденция результатом повышения осведомленности, улучшения выявления и изменения диагностических критериев с расширением определения или новых влияний окружающей среды [23, 24].

Во многих сообществах в Соединенных Штатах [данные эпиднадзора CDC 2010, см. 25] общая распространенность РАС составляла 14,7 на 1000 (каждый 68) 8-летних детей. В целом, оценки распространенности РАС варьировались от 5,7 до 21,9 на 1000 8-летних детей. В соответствии с предыдущими сообщениями, распространенность РАС существенно различалась в зависимости от пола, географического региона, расовой / этнической группы и интеллектуальных способностей. В этом исследовании неясно, в какой степени вариации распространенности могут быть связаны с методами диагностики, отсутствием распознавания симптомов РАС в определенных этнических / расовых группах, социально-экономическими различиями в доступе к терапевтическим и общественным услугам, а также региональными различиями в клинической или школьной среде. - основанные на практике.

Актуальность точного диагноза аутизма стала как никогда актуальной, особенно с учетом растущей распространенности [26], высоких затрат как для семьи, так и для общества [27], а также признанной важности раннего выявления и вмешательства у людей с аутизмом. Используемые системы классификации сильно влияют на исследования распространенности, и важно учитывать изменения, произошедшие на этом уровне, при анализе возможных причин увеличения общих нарушений развития [28].

- **Классически в DSM-IV**, Общие расстройства развития (PDD) включают гетерогенную группу детей, для которых характерны тяжелые и всеобъемлющие нарушения в ряде областей развития: 1) коммуникативные навыки, 2) навыки взаимного социального взаимодействия и 3) наличие стереотипных действий, поведения и интересов. Качественные нарушения, описанные для этих состояний, значительно различаются в зависимости от умственного возраста или уровня развития каждого ребенка. Конкретные патологии включали пять подтипов в этом разделе: аутичное расстройство (AD), расстройство Аспергера, детское дезинтегративное расстройство (CDD), расстройство Ретта (RD) и всеобъемлющее расстройство развития, не указанное иначе (PDD-NOS). Эти состояния обычно проявляются в первые послеродовые годы и часто связаны с определенным уровнем умственной отсталости (сейчас это называется *Интеллектуальная недееспособность*).

DSM-IV не является «Золотым стандартом». Среди проблем, возникших в связи с применением DSM-IV, выделяются следующие [29–31]:

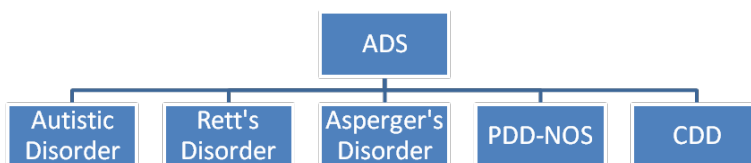
- Срок действия категории PDD. Симптомы не распространены. Это специфическое (избирательное или большее) нарушение социального взаимодействия плюс ограниченное повторяющееся поведение / фиксированные интересы.
- Достоверность определенных диагнозов (например, категория дезинтегрирующего расстройства детского возраста)
- Последовательность в диагностике (например, высокофункциональное аутистическое расстройство по сравнению с синдромом Аспергера).
- Текущие диагностические руководства могут не удовлетворять все потребности специалистов по оценке [32].
- Использование некоторых диагнозов может быть не полностью уместным (например, PDD-NOS как легкое NDD, Asperger как «странное» поведение)

Рекомендации Сети мониторинга аутизма и нарушений развития (ADDM) включают стратегии улучшения, которые отвечают потребностям: 1) общепринятых стандартизированных методов документирования как функциональных ограничений диагностики РАС, так и степени тяжести РАС; 2) улучшенное документирование и распознавание симптомов РАС, особенно среди мальчиков и девочек, детей всех расовых / этнических групп и детей без умственной отсталости; 3) снижение возраста первого обследования и постановки диагноза РАС, включая возраст, в котором дети включаются в системы поддержки на уровне сообществ [25].

• **Новый DSM-5: Изменения в диагностике аутизма (см. [4])**

Эти изменения возникают с целью унификации и стандартизации критериев для лучшего определения РАС, повышения достоверности и целесообразности использования диагнозов, а также для получения более раннего диагноза [33–35].

1. **Есть одна категория РАС** вместо пяти подтипов (рис. 1). Термин PDD был удален. Научные данные и клиническая практика показывают, что единый спектр лучше отражает картину симптомов, динамику и реакцию на терапию. Хотя это надежно и достоверно для того, чтобы отличить РАС от типичного развития, дифференцировать состояния в пределах спектра - нет. Таким образом, Аспергер и PDD-NOS используются взаимозаменяемо, как это также происходит с высокофункциональным аутизмом (HFA) и Аспергером [29].



Фигура 1. От PDD к ASD.

- Исключение расстройства Аспергера. Тем не менее, на сегодняшний день имеется мало клинических или исследовательских доказательств того, что расстройство Аспергера качественно отличается от других диагнозов аутизма на уровне симптомов или что новые критерии будут недооценивать высокофункциональные РАС [36]. Эта ситуация привела к трудностям в принятии решения, использовать ли термины «НФА» или «Аспергер» для диагностики. Диагностические ошибки очевидны: богатые белые мужчины получают Asperger dx, в то время как более бедные, неевропейские популяции получают диагноз PDD-NOS (см. Различия участков в данных эпиднадзора CDC [25]).
- Ликвидация детского дезинтегративного расстройства (CDD): новые данные показывают, что регресс развития в ASD является непрерывной переменной, охватывающей широкий диапазон времени и типов утраченных навыков, а также вехи развития, которые были достигнуты до регресса. Поскольку CDD - это редкий диагноз, систематическая оценка затруднена; однако обзор накопленной литературы показывает, что CDD заметно отличается от других ASD, в том числе по резкости и серьезности ухудшения, а также по сочетанию с физическими симптомами, такими как потеря контроля над мочевым пузырем и кишечником. Таким образом, диагностика CDD требует поиска **при неврологических нарушениях** связанные с ним.
- PDD-NOS: эту подгруппу следует использовать, когда имеется серьезное и широко распространенное нарушение реципрокного социального взаимодействия при наличии инвалидности в вербальных или невербальных коммуникативных навыках или связанное со стереотипным поведением, действиями и интересами, не отвечающими критериям для специфического PDD. Различия между расстройствами были непоследовательными и часто основывались на переменных, отличных от критериев диагноза. Например, в эту категорию входит «атипичный аутизм» (презентации, которые не соответствуют критериям аутистического расстройства из-за позднего возраста начала, атипичной симптоматики или подпороговой симптоматики). Эти изменения были необходимы, принимая во внимание: 1) чрезмерное использование PDD-NOS ведет к диагностической путанице (и, возможно, способствовало «эпидемии» аутизма); 2) Частичное совпадение PDD-NOS и расстройства Аспергера.
- В настоящее время РАС определяется «конкретным набором поведения, а не этиологией», поэтому включение расстройства Ретта нетипично. Пациенты с расстройством Ретта могут быть диагностированы как страдающие РАС, но следует использовать спецификатор «РАС, связанный с известным медицинским или генетическим состоянием или фактором окружающей среды», чтобы указать, что РАС связаны с Реттом.

2. Три домена объединены в два.

В настоящее время РАС считается NDD, диагностированным в соответствии с общей группой поведения, и лучше всего определяется как новая единственная категория состояния / диагностики, демонстрирующая разнообразие в степени тяжести его симптомов, которые могут быть отнесены к двум основным доменам (рисунок 2):



Фигура 2. ASD: Три домена объединены в два.

- a. Дефицит социального взаимодействия и социального общения. Причина в том, что недостатки в общении и социальном поведении неотделимы друг от друга. Область социальной коммуникации является результатом объединения основных симптомов социальной и коммуникативной областей DSM-IV. Таким образом, языковые навыки, не используемые в контексте социального общения, снижают актуальность.
- б. Вторым важным критерием остается ограниченное повторяющееся поведение, интересы и действия (РРП).

РАС по определению включает в себя практические проблемы коммуникации, но также включает в себя RRB. Поскольку для диагностики ДМПП требуются оба компонента, принимая все это во внимание, ВСС диагностируется при отсутствии RRB.

3. **Диагностические критерии:** 12 пунктов симптомов в DSM-IV сокращены до 7. Симптомы не удаляются, но те критерии, которые описывают аналогичные характеристики, объединяются. Для постановки диагноза РАС должно быть пять критериев из семи.
4. **Сенсорная обработка:** RRB расширены, чтобы включить «аномалии в сенсорной обработке».
5. **Расширенные критерии возраста дебюта:** Симптомы должны присутствовать в раннем периоде развития. Если соответствует требованиям критерия С в DSM-IV, симптомы должны проявляться до 3-летнего возраста. DSM-5 только оговаривает, что симптомы проявляются в раннем детстве, предупреждая, что они «могут не проявиться полностью до тех пор, пока социальные потребности не превысят возможности», то есть в среднем школьном возрасте, позднем подростковом или юношеском возрасте. Результаты Guthrie et al. [37] могут быть полезны для иллюстрации проявлений аутистических симптомов во время развития. Они оценили выборку из 237 детей с РАС в возрасте от 12 до 30 месяцев с помощью ADOS-T и обнаружили, что симптомы аутизма можно разделить и лучше всего разложить на двухфакторную модель DSM-5, которая поддерживает DSM-5' с реорганизация симптомов.
6. **Укажите текущую серьезность:** Уровень 3: Требуется очень существенная поддержка; Уровень 2: Требуется существенная поддержка; и Уровень 1: Требуется поддержка.

7. Добавление «спецификаторов» для описания таких признаков, как «с интеллектуальным нарушением или без него», «с языковым нарушением или без него», «связанный с известным медицинским или генетическим заболеванием» (исключение синдрома Ретта как конкретного РАС) и «с кататонией».

Преимущества:

- Они специфичны для области социальных коммуникаций, а также ограничены «повторяющимся поведением / фиксированными интересами». Критерий «Качественные нарушения в общении» исчезает.
- РАС - это расстройство одного спектра; однако в нем представлены важные индивидуальные вариации. DSM-5 включает в себя: когнитивные способности (IQ), клиническое течение и характер возникновения, тяжесть симптомов РАС, этиологические факторы и связанные с ними состояния. Клиницисты, вероятно, включают эти наблюдения в качестве «диагностических спецификаторов».
- Критерии DSM-5 обладают более высокой специфичностью по сравнению с критериями DSM-IV-TR (0,97 vs. 0,86). Эта превосходная специфичность может снизить количество ложноположительных диагнозов, что особенно важно в клинических условиях, где базовая частота обычно невысока [38].

Недостатки:

- Чувствительность ниже (0,81 против 0,95) у DSM-5. Следовательно, чувствительность была «принесена в жертву» для повышения специфичности. Ослабление критериев DSM-5 за счет уменьшения критерия одного симптома улучшило чувствительность (0,93 против 0,81), вызвав незначительное снижение специфичности (0,95 против 0,97). Было бы желательно, чтобы Фаза II тестирования DSM-5 включала ослабленные критерии, которые предотвратят потенциальное игнорирование до 12% людей с РАС, в основном женщин. Менее строгие критерии DSM-5 могут улучшить диагностику РАС, снизить социальные издержки за счет адекватного раннего выявления и улучшения лечебных ресурсов [38]. Другие исследования демонстрируют, что диагностический алгоритм, соответствующий критериям DSM-5 и адаптированный к возрасту и вариациям уровня способностей, может обеспечить хорошие уровни как специфичности, так и чувствительности [39].
- Слияние расстройства Аспергера и PDD-NOS в один широкий ASD игнорирует сингулярность и идентичность расстройства Аспергера. Есть по крайней мере одно исследование, показывающее, что черновые критерии DSM-5 были менее чувствительны к идентификации пациентов, у которых уже был диагностирован АС с РАС [40]. Таким образом, это предлагаемое изменение вызвало серьезные опасения как у пациентов, так и у их семей, которые обеспокоены тем, что люди с диагнозом «синдром Аспергера» останутся сиротами или получат несоответствующие услуги [41]. В связи с тем, что пациенты с АС обладают, по крайней мере, средним интеллектом, они могут оказаться в терапевтической «нейтральной зоне» и не рассматриваться для получения услуг по инвалидности [42]. Напротив, другие исследования оценивают важный аспект этого противоречия: а именно непрерывность симптомов между людьми с расстройством Аспергера и другими случаями РАС, путем явного тестирования противоречивых взглядов на природу структуры симптомов аутизма. Они предположили, что большинство детей, которым был поставлен диагноз РАС с помощью DSM-IV, также должны быть диагностированы как таковые с использованием критериев DSM-5 [38, 43].
- Исследования до и после DSM-5 нельзя сравнивать. Существенные перебои в диагностической практике создают серьезные проблемы как для клинической, так и для исследовательской области. Пока не ясно, какое влияние могут оказать эти изменения в DSM-5 [31].

2.4. Синдром дефицита внимания / гиперактивности (СДВГ)

СДВГ считается наиболее частым нервно-поведенческим расстройством в детстве. Согласно критериям DSM-IVTR от 8% до 12% детей школьного возраста могут иметь диагноз СДВГ. [44]. Однако существует широко распространенное мнение, что СДВГ переоценивают. Тем не менее, обзор исследований распространенности и исследований диагностического процесса не поддерживает концепцию, согласно которой СДВГ систематически диагностируется с гипердиагностикой [45]. Некоторые авторы предположили, что СДВГ не должен быть болезнью как таковой, а скорее группой симптомов, сходящихся в поведенческом пути для ряда психологических, эмоциональных и / или обучающих проблем [46].

СДВГ теперь попадает в главу «Расстройства нервного развития» вместо того, чтобы быть включенным в состав деструктивных поведенческих расстройств, то есть оппозиционно-вызывающего расстройства и расстройства поведения. Это изменение лучше согласуется с нынешней концепцией СДВГ. СДВГ определяется поведенческим паттерном, присутствующим в различных условиях (например, в школе и дома), который может влиять на проблемы с успеваемостью в образовательной, рабочей или социальной среде. Порог соответствия диагностическим критериям СДВГ был немного снижен [47, 48].

Изменения СДВГ в DSM-5:

- 1. Основные симптомы:** Общая структура двух измерений СДВГ, невнимательности и гиперактивности / импульсивности, остается неизменной, и в DSM-5 сохранены точные формулировки всех 18 симптомов в DSM-IV. Однако DSM-5 добавляет новые образцы, соответствующие развитию, к критериям, чтобы облегчить применение этих симптомов на протяжении всей жизни, что больше подходит для детей, подростков и взрослых.
- 2. Критерии возраста начала заболевания** расстройства: Критерий начала был изменен с «симптомы, вызвавшие нарушение, присутствовали в возрасте до 7 лет» на «несколько невнимательных или гиперактивно-импульсивных симптомов, которые были представлены до 12 лет». Кроме того, DSM-5 требует, чтобы симптомы присутствовали только к 12 годам, а не то, что они обязательно вызывают ухудшение к этому возрасту, как в DSM-IV. Сочетание более старшего возраста начала заболевания и устранения требования об ухудшении явно более мягкое.
- 3. Количество необходимых симптомов и продолжительность симптомов:** Для взрослых было выполнено изменение порогового значения симптомов за счет сокращения количества критериев, которым должны соответствовать пациенты в возрасте 17 лет и старше для постановки диагноза, с отсечением пяти симптомов вместо шести, необходимых для более молодых людей, как по невнимательности, так и по гиперактивности / импульсивности. . Как и в DSM-IV, требуется, чтобы симптомы сохранялись в течение 6 месяцев или более и поддерживались на уровне, который не совпадал бы со стандартной разработкой.
- 4. Требование нескольких настроек:** Требование перекрестной ситуации было усилено «несколькими» симптомами для каждой ситуации.
- 5. Необходимость клинически значимого нарушения.** Согласно InDSM-IV, симптомы должны были влиять как минимум на два окружения («поведение должно создавать значительные трудности как минимум в двух сферах жизни, таких как дом, социальное окружение, школа или работа»). Следовательно, требовалось, чтобы симптомы вызвали нарушение в нескольких контекстах (например, дома и в школе), а также влияли на функциональные способности ребенка более чем в одном контексте. В DSM-5 это исправлено: «несколько симптомов невнимательности или гиперактивно-импульсивных проявлений присутствуют в двух или более условиях».

Следовательно, симптомы должны проявляться только в нескольких условиях, и не обязательно, чтобы они влияли на функционирование субъекта в нескольких контекстах. Это также менее требовательно и увеличивает шанс получить полный диагноз СДВГ, тем самым увеличивая процент населения, которое соответствует диагностическим критериям.

6. **Презентации:** В DSM-5 подтипы были заменены спецификаторами представления, которые соответствуют предыдущим подтипам, чтобы использовать термины, которые соответствуют изменениям и текучести, которые расстройство может проявляться у данного пациента во времени. DSM-5 определяет три проявления СДВГ в зависимости от наличия или отсутствия конкретных симптомов: гиперактивно-импульсивное представление, невнимательное представление и комбинированное представление.
7. **Новое требование для указания степени серьезности:** DSM-5 требует, чтобы степень тяжести расстройства была оценена у пострадавшего человека, поскольку симптомы СДВГ влияют на каждого человека в разной степени. Клиницисты могут указать степень тяжести СДВГ как легкую, среднюю или тяжелую в соответствии с критериями DSM-5:
 - Легкая: присутствует минимальное количество симптомов, которые приводят только к незначительным нарушениям в школе, на работе, дома и / или в социальном контексте.
 - Умеренный: нарушение или симптомы могут быть от легких до тяжелых.
 - Тяжелая: большое количество симптомов демонстрирует более высокий уровень, чем требуется для того, чтобы иметь диагностическую ценность, или различные симптомы явно серьезны, или они серьезно подрывают человека в школе, на работе, дома и / или в социальной среде.

Также следует признать, что степень тяжести и то, как проявляется СДВГ, может варьироваться в течение жизни пациента, что подразумевает вероятность частичной ремиссии СДВГ.

8. **Коморбидность:** DSM-5 представляет важное и, в целом, положительное изменение, связанное с коморбидностью: устранение PAC как критерия исключения для диагностики СДВГ. В своих пересмотренных диагностических критериях СДВГ DSM-5 признает частоту этого сочетания (особенно в молодом дошкольном возрасте) и позволяет впервые поставить коморбидный диагноз СДВГ с PAC.
9. **Новые категории для лиц, не отвечающих всем критериям.** В DSM-IV была включена категория под названием СДВГ, иначе не определенная (БДУ) для субъектов, демонстрирующих заметные симптомы, но не соответствующих требуемым критериям. В DSM-5 это было изменено на «Другой указанный СДВГ» и «Неопределенный СДВГ». Категория «Другое указанное» используется, когда все критерии не достигнуты, врач может определить причину, по которой не были выполнены все критерии, и симптомы, которые действительно проявляются, ухудшают функционирование клинически значимым образом.

Преимущество:

- Коморбидный диагноз с PAC. Это новое расположение проложит путь для более научного подхода к наложению этих расстройств, а также сделает возможным более подходящее клиническое лечение этих детей.

Недостатки:

- Введенные модификации, вероятно, повысят распространенность СДВГ, особенно у подростков и взрослых, а также, возможно, у детей [49]. Однако эти изменения подтверждаются клиническими и эпидемиологическими данными и вряд ли приведут к завышению диагноза. [48].

3. Период развития у дошкольников.

В области психических расстройств систематические исследования младенцев и дошкольников (от 0 до 5 лет) традиционно задерживаются по сравнению с исследованиями детей школьного возраста, подростков и взрослых. Чтобы облегчить исследования дошкольного и младенческого возраста, необходима разработка четких и конкретных диагностических критериев, которые можно уверенно использовать в рамках стандартизированных измерений на различных образцах. В 2000–2002 г. независимый исследовательский комитет разработал первые диагностические критерии исследования дошкольного возраста (RDC-PA) с целью содействия систематическому изучению психических расстройств у детей младшего возраста [50].

Модель DSM, с некоторыми изменениями, касающимися уровня развития ребенка, по-видимому, обеспечивает действенное средство дифференциации типичных поведенческих проблем у детей дошкольного возраста от атипичного разрушительного поведения, которое нарушает их. Систематические исследования необходимы для стандартизации пересмотра существующих инструментов оценки, чтобы их можно было адаптировать для использования с детьми дошкольного возраста и для разработки более клинически чувствительных методов для определения уровня развития ребенка и для использования данных наблюдений при оценке [51].

Поэтому у маленьких детей очень важно распознавать изменения, которые могут произойти на ранних этапах обучения, особенно в овладении языком и поведенческими симптомами, которые уже можно было идентифицировать как продромальные симптомы, с последующей правильной дифференциальной диагностикой этих объектов.

3.1. Развитие языка по этапам освоения

Развитие языка и общения - сложный процесс, на который влияет множество генетических факторов и факторов окружающей среды. Диагностические критерии для СНЗ (например, коммуникативные расстройства, языковые нарушения, дислексия, РАС и АДНА) часто включают нарушения коммуникативных и языковых навыков. Эти сложные расстройства являются полигенными с соответствующим генетическим вкладом в оба типа навыков. Приобретение языка - это процесс, с помощью которого люди приобретают способность воспринимать, понимать, производить и использовать слова и предложения для общения. Первые годы жизни человека, начиная с рождения, имеют решающее значение для будущего развития необходимых навыков. Необходимо всячески стимулировать овладение языком, чтобы создать прочную основу для развития ребенка. В этой области проводились многочисленные исследования,

В предметной литературе приводятся рекомендации относительно того, когда в среднем усваиваются возрастные языковые особенности, но разные авторы указывают разные даты вех в зависимости от того, где они проводили свое исследование. Поэтому важно отметить, что даты с точки зрения конкретных языковых этапов не являются конкретными и могут незначительно отличаться от ребенка к ребенку. В соответствии с опубликованными данными, мы можем выделить шесть основных этапов овладения языком в возрасте от 0 до 5 лет, которые совпадают с дошкольным этапом. Эти возрасты делятся на два цикла: первый цикл, от 0 до 3 лет (у детей ясельного возраста); и второй цикл для детей от 3 до 5 или 6 лет до начала обязательного образования.

Первый цикл

- **Предъязычный этап (0-6 мес.):** Происходит до использования, усвоения или развития языка.

Младенцы практикуют прагматический компонент использования языка (например, устанавливая зрительный контакт со взрослыми опекунами и обмениваясь звуками в чем-то, напоминающем разговор). «Нормальный» ребенок концентрируется на центре лица или области глаз. InNDD - это постоянный и общий дефицит взаимного социального взаимодействия. Могут возникнуть заметные нарушения в бесчисленных невербальных формах социального взаимодействия и общения (например, мимика, зрительный контакт, жесты и позы тела).

- **Стадия лепета и канонического лепета (6-12 мес.):** Бормотание (также известное как болтовня) - это этап овладения языком во время развития, когда кажется, что ребенок исследует свою способность издавать артикулированные звуки, но все еще не может произносить узнаваемые слова. Начинают появляться слоги. Младенцы начинают различать разные звуки, от гласных (V) до согласных и гласных (CV) слогов. Этот этап считается началом канонического. Во время канонической стадии лепет состоит из повторяющихся звуков, содержащих чередование согласных и гласных, переходящих через такие типы слогов, как VCV, VC и избыточность слогов (CVCV), а также различные слоги; дети начинают усваивать фонемы языка.

- **Однословные речи / голофрастический этап (12-18 месяцев):** примерно к одному году младенцы начинают говорить свои первые слова. Эти однословные высказывания определяются в литературе как «голофрастические», поскольку они интерпретировались как служащие той же цели, что и более длинные выражения у взрослых.

- **Высказывания из двух слов (прибл. 18-24 месяца):** стадия, состоящая из двух слов, определяется как ребенок, использующий (совершенно очевидно, как указано в заголовке) два слова для формирования предложения.

- **Телеграфный этап (2-3 года):** Когда дети усвоили и начинают использовать многословные высказывания. На этом этапе некоторые детские высказывания являются грамматически правильными.

Второй цикл

- Примерно к 5-6 годам дети приобретают почти нормальную речь, хорошо владеют синтаксисом и семантикой. На более поздних этапах происходит развитие словарного запаса и прагматики. Прагматическое развитие в первую очередь подчеркивает мотивацию детей к овладению языком, поскольку он служит разным целям и функциям. Прагматика не усваивается сразу, и ребенку не требуется короткий промежуток времени, чтобы овладеть ею. Этот процесс продолжается примерно до 10 лет. У пациентов с БА, у которых есть

приобретенная речь, это может быть либо повторяющийся, стереотипный / идиосинкразический язык, либо выраженная инвалидность, поддерживающая или инициирующая разговор с другими людьми.

Как уже упоминалось, вехи развития и, в частности, способности к социальному общению, овладение языком и правильная речь происходят у детей в разных возрастных группах, поэтому диагностика патологии в раннем возрасте может быть затруднена. При БА может быть либо полное отсутствие, либо задержка развития речи.

Классические критерии AD требуют аномального функционирования коммуникативных навыков, что было одной из причин того, что AD обычно не диагностировали до второго цикла дошкольного возраста. Таким образом, хотя многие дети не соответствовали всем критериям, они были включены в AD, как правило, как PDD-NOS; Чрезмерное использование PDD-NOS привело к неправильному диагнозу и, возможно, помогло во «вспышке» аутизма. В новой классификации РАС исключено общение (вербальные и невербальные навыки); устранение этого требования увеличивает возможность постановки диагноза в возрасте до 3 лет.

В последние годы работа по выявлению продромальных симптомов РАС открыла мощные возможности для изучения возникновения «симптомов РАС». *ASD in statu nascendi*. В 6 месяцев продромальные симптомы РАС включают снижение способности спонтанно обращать внимание на людей и их действия [56–59]. В 12 месяцев у значительной части младенцев с задним диагнозом РАС обнаруживаются клинически значимые задержки, а также дисфункция в различных областях, включая вокализацию, социальную улыбку и зрительный контакт [60–63], инициирование запроса и совместного внимания [62], исследование объекта [64], реакция на имя [65] и реакция на бедствие других [66–68]. Однако многие из этих симптомов, описанных для РАС, также могут возникать у детей с СДВГ или интеллектуальным дефицитом, поэтому перед постановкой окончательного диагноза необходимо соблюдать осторожность [69].

Социокультурные и индивидуальные факторы влияют на язык тела, мимику и зрительный контакт, а также на поведение в социальной коммуникации у дошкольников, и существует широкий спектр норм, которые считаются приемлемыми в пределах и между культурами, семьями и отдельными людьми. [70]. Маленькие дети с ВСС иногда могут иметь симптомы, похожие на СДВГ или РАС, поэтому необходимо провести скрининговые тесты на наличие сопутствующих заболеваний. Детский диагноз с прагматическим нарушением речи может быть помещен в континуум между людьми с дефицитом социального общения, связанными с ASD, и теми, у кого есть конкретное языковое нарушение [16].

Критерии диагностики PDD-NOS в соответствии с DSM-IV требовали наличия нарушенного реципрокного социального взаимодействия и либо недостаточных коммуникативных навыков, либо стереотипного поведения, деятельности и интересов. Субклинические симптомы также допускались в категории PDD-NOS. Таким образом, возможно, что при применении критериев DSM-IV детям с нарушениями социальной коммуникации и / или прагматическим языковым расстройством был поставлен диагноз PDD-NOS.

Нарушения связи DSM-5 включают новое состояние, SCD; Пока что было проведено меньше исследований для определения масштабов проблемы. Необходимы дополнительные исследования, чтобы выявить последствия прагматических языковых нарушений и ВСС для нейropsychиатрических расстройств, проблемного поведения и приобретения академических навыков. Чтобы надежно диагностировать ВСС, дети должны уже приобрести подходящие языковые и речевые способности (т. Е. Присутствовать к 4–5 годам в стандартном языковом развитии), чтобы идентифицировать

особые словесные прагматические недостатки. Следовательно, образцы детей дошкольного и школьного возраста следует использовать в будущих исследованиях, чтобы установить исходный уровень для проявления симптомов. Разработка и / или проверка инструментов оценки для отслеживания и измерения признаков ВСС будет иметь неоценимое значение для отслеживания течения болезни [7].

3.2. Процессы управления в поведенческих областях

Хотя аутизм имеет тенденцию проявляться в течение первых 1-2 лет жизни, СДВГ практически невозможно диагностировать в этот период. Гиперактивность и невнимательность характерны для почти всех детей ясельного возраста, что затрудняет надежную диагностику СДВГ до раннего детства (хотя это часто возможно в дошкольном периоде) [71]. Дети демонстрируют драматические успехи в процессах управления в возрасте от 3 до 6 лет. В течение этого периода развития у детей начинают активно развиваться рудиментарные навыки регулирования в аффективной, когнитивной и поведенческой областях посредством быстро развивающихся лимбических и неокортикальных схем [72] и в контексте родительской социализации [73]. Определение клинической значимости поведенческих симптомов в дошкольном периоде является сложной задачей из-за большого разнообразия, обычно обнаруживаемого для этих характеристик.

Клинический опыт и эмпирические данные показывают, что критерии, предложенные для СДВГ, в основном применимы к детям 3–5 лет, тогда как доказательств их применимости к детям до 3 лет меньше. Дети дошкольного возраста с диагнозом СДВГ похожи на детей школьного возраста с СДВГ по функциональным нарушениям, высоким показателям сопутствующей психопатологии и качеству расстройства, несмотря на разницу в возрасте [74]. Нарушения дисрегуляции могут быть впервые достоверно диагностированы именно в этот период развития [50]. Гиперактивность-импульсивность может быть особенно заметным поведенческим проявлением дошкольного СДВГ дома, тогда как невнимательность может быть более заметной в школе [75].

Кроме того, в проспективном популяционном исследовании Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC), в котором испытуемых набирали в пренатальном периоде (13 988 детей, живущих в возрасте 12 месяцев), результаты для мальчиков показали, что аутизм частично совпадает с симптомами гиперактивности. может способствовать возникновению проблем с прагматическим языком. Это не относится к девочкам или социально-эмоциональным трудностям [77]. У взрослых, напротив, совместное возникновение черт аутизма и СДВГ не характеризуется гиперактивностью или ослабленными социальными навыками, рутинными предпочтениями или воображением. Напротив, связь между AD и ADHD определяется общими недостатками внимания (способность переключать внимание и недостаток внимания) [78].

В других исследованиях также было обнаружено нарушение распознавания аффекта лица и эмпатии у детей с СДВГ [79, 80]. Некоторые из симптомов, такие как отсутствие зрительного контакта, могут возникать при различных заболеваниях и могут использоваться для диагностики различных расстройств поведения и чтения: нарушения зрения, умственная отсталость, аутизм, СДВГ и дислексия. В раннем детстве, когда «нарушение социального взаимодействия или ограничение повторяющихся и стереотипных моделей поведения» еще не установлено, иногда бывает особенно трудно установить соответствующий дифференциальный диагноз между этими категориями. Есть немного

доступное исследование детей дошкольного возраста с СДВГ с целью определения ранней коморбидности РАС, возможно потому, что, хотя РАС часто диагностируется в дошкольном возрасте, диагностика первичного СДВГ часто откладывается до позднего дошкольного или раннего школьного возраста [1]. На сегодняшний день популяционных исследований диагнозов РАС у детей с первичным клиническим диагнозом СДВГ не проводилось [81].

4. Частичное совпадение СДВГ и РАС.

Хотя их основные диагностические критерии явно не пересекаются, в последнее время все большее количество исследований предоставляет доказательства повышенной степени коморбидности между СДВГ и РАС с разными уровнями тяжести симптомов. В DSM-5 диагнозы AD и ADHD больше не будут взаимоисключающими. Это обеспечивает основу для более дифференцированных исследований наложения и различия между обоими расстройствами. [См. Обзор 1, 81–85].

СДВГ и РАС чаще встречаются у мальчиков, чем у девочек, и оба проявляются, по крайней мере в определенной степени, в дошкольном возрасте. Исследования совместного возникновения РАС и СДВГ были сосредоточены на детях старшего возраста, несмотря на тот факт, что характерные для СДВГ и аутистические формы поведения проявляются уже в раннем детстве. Клиницисты в течение длительного времени могли распознавать поведенческие характеристики, такие как социальный дефицит, у детей с гиперактивностью СДВГ среди детей с РАС. Однако исследования по изучению их коморбидности получили широкое распространение только в последние годы [82].

Например, процент субъектов с РАС, отвечающих критериям СДВГ, составлял 30–31% для аутизма [86, 87] и 45% для PDD-NOS [88]. Параллельно высокий уровень аутистических черт был обнаружен в популяциях детей с СДВГ [89] и с гиперкинетическим расстройством [90]; эти симптомы аутизма у детей с СДВГ выше, чем у здоровых детей контрольной группы. [91]. Исследования клинических образцов с РАС также позволили провести различие между подтипами СДВГ и выявили распространенность примерно 20% невнимательного и 10% комбинированного подтипа СДВГ у детей с РАС [92]. Совпадение также было значительным для подозреваемых случаев (22% детей с подозрением на СДВГ соответствовали критериям РАС, 41%, которые соответствовали критериям РАС, имели подозрение на СДВГ) [93].

Вопреки распространенному мнению, что PDD-NOS неоднороден, подавляющее большинство (97%) пациентов с PDD-NOS имели один и тот же отчетливый паттерн симптомов, который состоял из недостатков в социальной коммуникации и взаимности, не сопровождавшихся соответствующими повторяющимися и стереотипными формами поведения. (RSB). У них были сравнительно тяжелые, но более ограниченные недостатки социальной коммуникации, чем у пациентов с ADorASD, с меньшим количеством несоциальных симптомов аутизма, например, визуально-пространственных, пищевых и сенсорных нарушений. Эти субъекты, кажется, представляют другой тип аутизма, который представляет собой нечто большее, чем просто менее тяжелую форму одного континуума симптоматики. Согласно действующим руководящим принципам DSM-5, требующим наличия RSB для каждого диагноза PDD, PDD-NOS следует исключить из аутистического спектра [94].

В настоящее время растет интерес к изучению совпадения СДВГ и РАС с точки зрения общих нейробиологических субстратов, связанных клинических сопутствующих заболеваний / нейропсихологических заболеваний.

дефицит, нейронные корреляты и общая генетическая предрасположенность. Следовательно, мы должны задать несколько вопросов: являются ли оба расстройства отдельными проявлениями одного и того же основного фактора (факторов) риска? Возможно ли, что существуют разные подтипы внутри и между расстройствами, например, подтип СДВГ в сочетании с атипичным аутизмом или ПДД-БДУ, которые также могут указывать на определенные основные факторы риска? Имеют ли расстройства общие нейронные цепи?

4.1. Сопутствующие клинические сопутствующие заболевания СДВГ / РАС

Диагноз как СДВГ, так и РАС основан на поведенческих симптомах. Оба состояния часто включают в себя недостатки в общении со сверстниками, вниманием, различной степенью неугомонности или гиперактивности и импульсивности. Значение наличия клинического совпадения в отношении лежащих в основе нейробиологии и фенотипа недостаточно хорошо известно. Известно, что оба синдрома представляют генетическую предрасположенность, проявляя сопутствующую патологию у членов семьи, а также у одного и того же человека, и оба состояния вызывают значительные академические, поведенческие, адаптивные и эмоциональные нарушения дома, в школе и в других местах [95].

Сообщалось, что поведение СДВГ и схожие с аутизмом черты имеют положительную значимую корреляцию в выборке двухлетних детей из сообщества. Корреляция между поведением СДВГ и схожими с аутизмом чертами была ниже у детей старшего возраста по сравнению с молодыми взрослыми ($r = 0,23-0,26$ против $r = 0,48-0,57$), что указывает на то, что ковариация СДВГ / РАС увеличивается с возрастом [96]. Возможно, это связано с тем, что не все характерные поведенческие типы для СДВГ и ASD еще проявились у детей, что делает менее надежным измерение этого поведения по сравнению со взрослыми.

В большинстве отчетов, использующих факторный анализ для изучения РАС, обнаруживается по крайней мере один фактор, связанный с РПП или «несоциальным» поведением, и независимый фактор, связанный с отдельными социально-коммуникативными особенностями [97]. Насколько нам известно, нет публикаций, в которых использовался бы факторный анализ, в котором изучались бы особенности аутизма в группах детей с диагнозом СДВГ, и поэтому вопрос о том, влияет ли существование СДВГ на тип аутистических черт, еще предстоит выяснить.

Предварительные результаты показывают, что, особенно у маленьких детей в возрасте от 2 до 5 лет, обострение синдрома ASD у детей с ADHD связано с более низким полномасштабным IQ, повышенной тревожностью, оппозиционными и поведенческими симптомами, общими двигательными проблемами и дефицитом рабочей памяти [79, 98]. Увеличивается риск увеличения серьезности психосоциальных проблем, а также больших задержек в адаптивном функционировании [99, 100]. Эти связи остались после корректировки тяжести СДВГ, что указывает на то, что тяжесть коморбидных аутистических черт регулируется независимо от СДВГ [101].

Существующие данные показывают, что прагматический языковой дефицит, по-видимому, одинаков как у детей с РАС, так и с СДВГ [102]. Оба состояния также часто показывают дефицит внимания со стороны управляющей функции (EF), а также нарушение торможения реакции. HFA и ADHD вряд ли различаются по своим показателям EF. Однако группа HFA показала больше нарушений в планировании и когнитивной гибкости по сравнению с группой ADHD [101]. Другое исследование показало, что дети с РАС и дети с СДВГ неотличимы в эмоциональном отношении.

распознавание и теория разума, которая дополнительно подчеркивает нейropsychологическое сходство между этими двумя синдромами [103].

Хотя социальные трудности не считаются центральными при диагностике СДВГ, правда в том, что дети с СДВГ представляют собой серьезные социальные проблемы: их чаще отвергают сверстники (примерно 50–60%), и у них не так много друзей [104]. Исследования последних лет показывают, что многие люди с СДВГ могут иметь социальные недостатки, аналогичные недостаткам, обнаруженным при РАС. Кантуэлл [105] описал форму социальных нарушений при СДВГ как «недостаток умения» и подсчитал, что эта социальная простодушие может присутствовать примерно у 20% детей и подростков с СДВГ. У детей с СДВГ в качестве основного диагноза, степень аутистического состояния, связанного с тяжестью подтипа СДВГ, у субъектов с комбинированным типом СДВГ проявлялись наибольшие симптомы аутизма [106].

RRBs, кажется, появляются реже, чем коммуникативные и социальные дефициты у детей с ADHD [83]. Недавно было обнаружено, что СДВГ у детей не влияет на разделение между RRB и социально-коммуникативными аспектами; Эти результаты подчеркивают, что это разные измерения, как показано у детей с ASD и в общей популяции [97, 107]. Эти данные показывают, что наличие (или отсутствие) СДВГ у детей не влияет на социально-коммуникативные недостатки и экспрессию RRB. Это открытие также оправдывает переход DSM-5 от триады к диаде диагностических нарушений [35, 38]. Тем не менее, похоже, что у детей с СДВГ есть некоторое перекрытие между чертами RRB и гиперактивно-импульсивными симптомами [107].

Следовательно, важно знать, насколько гиперактивность / гиперактивность в ее наиболее тяжелой форме у маленьких детей способствует развитию аутистических черт, таких как прагматические языковые нарушения и черты РРП. Будущие исследования, проведенные по этим вопросам в свете новых критериев в DSM-5, будут представлять максимальный интерес.

4.2. Восприимчивость к общим факторам риска при СДВГ / РАС

Этиопатогенез NDD, по-видимому, является результатом комбинированного воздействия как экологических, так и генетических факторов риска на процесс развития. NDD демонстрируют очень сложные патофизиологические процессы, а также значительную (эпи-) генетическую гетерогенность. Тем не менее, NDD демонстрируют некоторые фенотипические совпадения по своим признакам, демонстрируют значительную сопутствующую патологию и разделяют ряд экологических и генетических факторов риска. Текущие оценки наследственности РАС и СДВГ также подразумевают значимость общих факторов риска, связанных с окружающей средой и расстройством, для одного или обоих расстройств [108].

4.2.1. Генетические факторы риска

В последние годы в области генома человека были достигнуты многочисленные научные и технические достижения. Это позволило экспоненциально продвинуться в понимании молекулярных путей генетической экспрессии, что выявило патогенез многих заболеваний. При NDD, как ASD и ADHD, эти генетические и эпигенетические факторы риска очень широки, что затрудняет дать простые ответы в настоящее время. До сих пор проводились полногеномные исследования ассоциации (GWAS, полногеномные исследования ассоциации однонуклеотид-полиморфизма (SNP) и

полногеномные исследования вариантов числа копий (CNV)), оценка хромосомных вариаций, а также анализ генов-кандидатов и сцепления выявили широкий спектр генов, представляющих полиморфизмы и мутации восприимчивости, связанные с СДВГ и РАС.

• Генетический РАС

Теперь мы знаем, что ряд менделевских синдромов, похоже, связаны с аутизмом. Наиболее распространенные из этих дефектов одного гена, включая повторы CGG в гене FMR1 как причину синдрома ломкой X-хромосомы, мутации в гене MECP2 при синдроме Ретта, туберозный склероз и мутации PTEN, составляют лишь небольшое количество случаев (для до 5% ДМПП)

[109]. Более того, даже объединение этих синдромов вместе с цитогенетическими аномалиями и другими диагностируемыми заболеваниями по-прежнему составляет менее 10% случаев. Последние достижения в области генетики и технологий, в основном широкое использование молекулярных методов в исследованиях хромосомных микрочипов и секвенировании следующего поколения, повысили диагностическую экономическую эффективность традиционных методов (кариотип, субтеломерный анализ и т. Д.) С 3-5% до 30-40% у пациентов с умственной отсталостью или РАС. Цитогенетические аномалии в локусах 15q11-q13 и 7q22-q37, по-видимому, наиболее тесно связаны с аутизмом. Дети с врожденными аномалиями, дисморфическими чертами, умственной отсталостью, или с семейным анамнезом нарушений развития являются основной группой населения, которая, как ожидается, получит выгоду от генетических консультаций или тщательного медицинского тестирования. Повышенная диагностика ASD, связанного с генетическими аномалиями, позволила его новую спецификацию в DSM-5: «связанный с известным медицинским или генетическим состоянием».

Однако для детей с «несиндромным или идиопатическим» РАС исследования генетических факторов риска были менее убедительными. Частота рецидивов ADS у братьев и сестер пораженных детей составляет около 2% [110], что в 16 раз выше, чем в общей популяции, но намного ниже, чем при моногенных заболеваниях. Наблюдается замечательная конкордантность у монозиготных близнецов (от 60% до 95,2%), а также у индизиготных близнецов (от 0% до 10%), что указывает на сильный генетический компонент. Тем не менее, несмотря на высокую наследуемость РАС (~ 90%), генетический субстрат этих синдромов еще предстоит полностью выяснить [111]. Таким образом, только в нескольких локусах наблюдаются повторяющиеся мутации, и эти повторяющиеся мутации составляют лишь около 1-2% пациентов [112]

В последнее время все большее внимание уделяется редким, высокопенетрантным однонуклеотидным вариантам (SNV) как потенциальным источникам «идиопатического аутизма» [113-117]. Более того, большая часть обнаруженной генетической основы ASD соответствует редким вариантам, в основном X-сцепленному локусу DDX53-PTCHD1, а также CNVs, включающим многочисленные гены ASD, такие как DLGAP2, SHANK2 и SYNGAP1 [118]. Но это лишь избранный образец примеров из многочисленных исследований в этой области, поскольку эти CNV широко распространены по геному в более чем 100 различных локусах. Статистическое распределение влияний по геному предполагает, что сотни различных генов человека могут мутировать, влияя на риск аутизма [117]. Настоящие расчеты показывают, что CNV и SNV, встречающиеся в X-связанных, рецессивные или доминантные модели представляют небольшую долю РАС (до 15% случаев), а общие SNP составляют почти 50% разнообразия аутизма. Несколько GWAS [119-122] были выполнены для расшифровки генетической этиологии аутизма, которая связана с общими вариантами (например, SNP), при этом только несколько вариантов показали значительную ассоциацию и реплицировались в

независимая популяция или в эндофенотипах. Изучая данные отдельных SNP, а также их общий эффект, который может быть выведен из результатов оценки аллелей, допустимо предположить, что общие варианты связаны с риском РАС, но при индивидуальном рассмотрении их эффекты являются умеренными.

Кроме того, текущий прогресс в секвенировании следующего поколения и секвенировании экзона позволил обнаружить поразительное количество мутаций *de novo*, которые увеличивают риск РАС. Некоторые из них представляют собой вариации числа копий или редкие мутации в синаптических белках, включая белки ProSAPs / Shanks (которые играют решающую роль в сборке постсинаптической плотности во время синаптогенеза, в синаптической пластичности и в регуляции морфологии дендритных шипов) [123], и нейролигины / нейрексыны (молекулы адгезии синаптических клеток, которые играют ключевую роль в сборке как тормозных ГАМКергических, так и возбуждающих глутаматергических синапсов в головном мозге) [124]. Было высказано предположение, что гены, участвующие в «моногенных» Варианты синдромных и несиндромных РАС совпадают по молекулярным путям и механизмам, связанным с синаптической дисфункцией (синаптопатией развития). Эти гены будут регулировать деградацию и синтез синаптических белков, включая рецепторы нейротрансмиттеров и структуру постсинаптического каркаса, и будут участвовать в синаптическом развитии, пластичности и передаче сигналов [125].

Пока не ясно, являются ли та же группа генов, которые участвуют в обычных генетических факторах риска, теми же генами, которые также могут вызывать РАС посредством редких высокопенетрантных мутаций. Кроме того, несмотря на все исследования, посвященные определению биохимических путей, участвующих в РАС, с целью объединения различных генов, убедительных, хорошо воспроизводимых доказательств еще нет. Механизмы, с помощью которых эти мутации вызывают синдромы ASD, выяснены лишь частично [см. Обзор 126, 127]. Следовательно, генетические факторы в большинстве случаев все еще остаются неизвестными, но потенциально могут включать сложные процессы, такие как взаимодействие ген-среда или взаимодействие ген-ген, или даже менее пенетрантные редкие варианты. Таким образом, можно сделать вывод, что взаимодействие между множеством генов может вызвать «идиопатический»

• СДВГ и его гены-кандидаты.

Клиническое проявление СДВГ представляет собой высокую степень гетерогенности, и в его этиологию вовлечены не только генетические факторы, но и факторы окружающей среды. Метаанализ 20 объединенных исследований близнецов оценил среднюю наследуемость в 76%, предполагая, что СДВГ является одним из расстройств с сильнейшим генетическим компонентом в психиатрии [129]. Несмотря на высокие оценки наследуемости, определение генов, ответственных за восприимчивость к СДВГ, стало сложной и медленной задачей. В последние годы многочисленные молекулярно-генетические исследования (более 300, в том числе: полногеномные исследования CNV, а также полногеномные исследования и исследования ассоциации генов-кандидатов) были посвящены поиску локусов восприимчивости к СДВГ. Первые генетические исследования в этой области были сосредоточены на генах, связанных с дофаминергической системой. Тем не менее, были обнаружены только небольшие эффекты, и они могли объяснить лишь небольшую часть наследственности ADHD. Последние исследования пытаются идентифицировать новые гены и пути, лежащие в основе СДВГ [см. Обзор 130, 131].

Результаты исследований сцепления предоставили более 100 различных регионов для СДВГ, включая 6q12, 4q13.1, 16p13 и 17p11. До сих пор исследования ассоциации генов-кандидатов (CGAS) могли предложить около 180 генов-кандидатов. Основными типами задействованных путей являются системы нейротрансмиссии: система дофаминергической нейротрансмиссии (в основном DRD4 и ген транспортера дофамина DAT1 или SLC6A3), серотонинергические гены-кандидаты (HTR2A, DDC и MAOB) и норадренергические гены (SLC6A2, ADRA1B). Другие переносчики нейротрансмиттеров, такие как рецепторы серотонина HTR1B, HTR2A и HTR2C; адренергические рецепторы ADRA2A и ADRA2C; и холинергический рецептор CHRNA4 также были в списке «горячих генов». Кроме того, были оценены общие варианты в 16 генах, участвующих в контроле высвобождения нейромедиаторов [132], а также член семейства цитокинов NTF (CNTF), 10 генов, кодирующих четыре нейротрофина (NTF3, NTF4 / 5, BDNF и NGF) и их рецепторы (CNTFR, NGFR, NTRK1, NTRK2 и NTRK3) [133]. Другие многообещающие гены: идентификация *ЛПХНЗ* ген, член подсемейства латрофилинов рецепторов, связанных с G-белком, участвующих в ГАМК-ергической нейротрансмиссии. Кроме того, представляет интерес влияние гендерных факторов, таких как нейростероиды, а также ген STS.

Опубликованные на данный момент результаты пяти GWAS по СДВГ показывают 85 генов, представляющих однонуклеотидные полиморфизмы, связанные с СДВГ, при значении $p < 0,0001$. Данные показали, что 45 из 85 ведущих генов-кандидатов СДВГ кодируют белки, относящиеся к пути нервного развития, участвующему в направленном росте аксонов. SNP с номинальными ассоциациями были идентифицированы для нескольких генов-кандидатов, таких как CHRNA4, SYT1, ADRB2, DRD2, HTR2A, SLC9A9, SLC6A2, TRH2 и BDNF. SLC9A9 оказался наиболее многообещающим кандидатом из этих открытий [130]. Из идентифицированных генов некоторые (например, BMP2, NRXN1, SERPINI1, NAP5, NOS1, ZNF423, SERPINI1, ERK1, NEDD4L и CTNNA2) помещены в вариации числа копий и поэтому дублируются / удаляются у пациентов с СДВГ. Некоторые сетевые белки также напрямую модулируются стимуляторами,

• Общая генетическая предрасположенность к СДВГ / PAC

Многочисленные семейные исследования показали, что родственники пациентов с PAC или СДВГ часто проявляют черты другого синдрома [91, 135, 136]. Исследования близнецов показали, что количественные различия в поведении, характерном для этих двух расстройств, могут иметь общие генетические факторы риска. Согласно исследованиям близнецов, в которых использовались данные анкетного опроса о симптомах СДВГ и PAC, около 50–70% ковариации симптомов PAC и СДВГ можно объяснить общими аддитивными генетическими факторами [93, 137–139]. Наличие СДВГ у родителей может предсказать PAC у потомства, но не наоборот. Следовательно, факторы риска, лежащие в основе PAC, могут в большей степени совпадать с факторами риска СДВГ, чем наоборот [140].

Несмотря на то, что генетические данные подтверждают идею общего генетического фона для обоих типов синдромов, не во многих исследованиях GWA, генов-кандидатов или сцепления специально изучалась совместная встречаемость PAC / СДВГ. Тем не менее, они предоставляют некоторые многообещающие локусные SNP и плейотропные гены [см. Обзор 1, 83, 84].

- *Исследования сцепления и ассоциации генов-кандидатов:* В качестве потенциально-специфичных генов-кандидатов для СДВГ (функциональных) были изучены варианты преимущественно дофаминергических и серотонинергических генов.

описан [138, 141]. Несколько вариантов в генах-кандидатах СДВГ также были исследованы на предмет их потенциальной связи с РАС: варианты в DAT1, DRD3, DRD4, катехол-О-метилтрансферазе (COMT) и моноаминоксидазе А (MAOA) [142]. Только варианты DRD3 и MAOA были номинально связаны с симптомами РАС [84].

- *Полногеномные исследования ассоциации (GWAS)*: Интересно, что недавно было обнаружено, что как редкие вариации, так и общие полиморфизмы в одном единственном гене или генетическом локусе несут предрасположенность к состояниям, которые до сих пор считались этиологически и клинически разными. Результаты исследований CNV подтвердили доказательства общей наследственности при СДВГ и РАС. В когортах с СДВГ обогащение CNV наблюдалось в локусах, связанных с аутизмом. Общие области генетического риска были описаны для 1p36, 1q21.1, 15q11.2 – q13.1, 15q13.3, 16p11.2 и 22q11 соответственно, а также для генов CNTN4, SUMF1 (фактор, модифицирующий сульфатазу 1), NLGN1, AUTS2. (кандидат предрасположенности к аутизму 2), UBE3A и DPP6 [подробный обзор см. 81, 84]. ASD / аутистические черты (ALT) были связаны с полиморфизмом в ряде генов, вовлеченных в синаптическую физиологию в кандидатных областях аутизма (RELN, CNTNAP2, SHANK3, и CDH9 / 10); однако эти результаты не были подтверждены во всех исследованиях [143].

Таким образом, существует возможность, что патологические пути, лежащие в основе РАС / СДВГ, имеют некоторую генетическую основу; например, переносчик серотонина, 5-HTT, был связан как с состояниями [144, 145], так и с SNP (rs4307059) между генами кадгерина 9 и 10 (*CDH9* а также *CDH10*), был связан с РАС и нарушением социального взаимодействия [143].

Результаты исследований секвенирования экзона подтверждают модели значительной полигенности аутизма; Текущие исследования могут позволить идентифицировать эти гены и выяснить влияние их продуктов на физиологию и развитие мозга [см. обзор 2, 109, 112, 120, 146]. В свете исследования этиологии этих признаков мы можем прийти к пониманию высокой наследственности и совместной наследственности обоих расстройств. С другой стороны, результаты не могут исключить, что один и тот же генотип может быть выражен как отдельный фенотип РАС или СДВГ [142].

4.2.2. Негенетические биологические факторы риска

Хотя генетический вклад в этиологию аутизма и СДВГ хорошо известен, растущая распространенность и противоречивые результаты генетических исследований предполагают роль взаимодействий между генами восприимчивости и значимость факторов окружающей среды для обоих расстройств. По сравнению с масштабами генетических исследований при РАС и СДВГ, негенетические биологические факторы риска, помимо хорошо известного преобладания мужчин при обоих расстройствах, изучались редко. Взаимосвязь между полом / гендерными различиями также привлекала множество исследований [147, 148].

К факторам риска, связанным с беременностью, которые были связаны одновременно с РАС и комбинированным диагнозом или симптомами СДВГ, входят токсическое воздействие и тератогены (как при использовании вальпроевой кислоты), материнский диабет, ожирение до беременности, преэклампсия и вирусные или бактериальные инфекции. инфекции; они, однако, составляют несколько случаев. Аналогичным образом, исследования аутоиммунных расстройств у матери во время беременности сообщили о различных ассоциированных расстройствах (псориаз с РАС; антитела к щитовидной железе с СДВГ). Пренатальное воспаление и недоношенность

Следует упомянуть, что связано одновременно с СДВГ и аутизмом. [81]. Растущее количество литературы предполагает, что определенные модифицируемые факторы риска, такие как материнский метаболический синдром и потребление определенных витаминов, таких как витамин D и фолиевая кислота, в утробе матери или в раннем возрасте, могут быть связаны с повышенным риском аутизма [24, 149].

Предыдущие исследования не смогли доказать, что введение вакцины против кори, паротита и краснухи было связано с **всплеск аутизма** [23], но было высказано предположение, что ацетаминофен может опосредовать окислительный стресс и нейротоксичность при аутизме [150, 151], а воздействие во время беременности увеличивает вероятность появления поведения, подобного СДВГ.

[152]. Это данные экологического анализа, которые не считаются оптимальными в качестве доказательства причинной связи. Тем не менее, накапливаются клинические и экспериментальные данные, связывающие метаболизм парацетамола с биохимическими путями, которые, как известно, важны для аутизма и связанных с ним нарушений развития. Принимая во внимание как экологические, так и механистические данные, следует формально изучить роль парацетамола при аутизме [153].

4.3. Общие нейробиологические субстраты

Человеческий мозг - это орган высокой биологической сложности, состоящий из множества различных регионов, нервных путей и миллиардов функционально различающихся клеток. Более того, он представляет собой очень сложное, строго регулируемое развитие, которое длится длительный период времени и включает глубокие морфофункциональные изменения. Эти процессы зависят от соответствующей экспрессии генов, продуцирующих неповрежденные мРНК и белки. Мутации, изменяющие продукты или функции генов, могут способствовать или приводить к психическим или неврологическим расстройствам [154].

Текущие знания указывают на решающую роль в нарушении строго регулируемых и четко определенных процессов развития нервной системы в NDD, в основном в формировании и ремоделировании синапсов, а также в пролиферации и миграции нейронов, помимо конфигурации нейронной сети, вызывая нарушение связи и нейрофизиологии. Более того, эпигенетические механизмы в сочетании с генетическими изменениями могут изменять многие из этих событий и путей развития, тем самым влияя на уязвимость и способность к восстановлению от NDD. Как следствие, такие заболевания, как ИН, РАС или СДВГ, которые в настоящее время определены категорично, начинают рассматриваться как часть континуума нарушений развития нервной системы, вызванных большим разнообразием клеточных и молекулярных дисфункций. Как есть,

4.3.1. Результаты выборочной визуализации мозга

Как мы уже упоминали, происхождение СДВГ и РАС многофакторно, и как этиология, так и патофизиология еще не полностью изучены. Изучение нейropsychологических профилей пациентов с РАС и СДВГ выявило сходства, которые, в свою очередь, предоставили доказательства наличия общих нейробиологических субстратов. СДВГ и аутизм связаны с выраженной исполнительной дисфункцией, которая может происходить из-за нарушения лобно-теменных и лобно-полосатых путей.

Префронтальный корковый контур отвечает за регулирование мотивации, торможения / когнитивного контроля, эмоций и внимания по принципу «сверху вниз».

связи с задними корковыми и подкорковыми ядрами. Нижняя и дорсолатеральная префронтальная кора (ПФК) модулируют когнитивный / тормозной контроль и внимание, в то время как вентромедиальные и орбитальные ядра регулируют аффект и мотивацию. Пути ПФК очень чувствительны к нейрохимическим условиям, и даже незначительные изменения в среде их нейротрансмиттеров (например, фармацевтические препараты) могут сильно повлиять на их функционирование [82, 83].

Нейровизуализационная работа с детьми с синдромами неврологического развития выявила функциональные и структурные нарушения мозга в определенных проводящих путях, связанных с этой организацией [156]. Большинство работ МРТ исследуют только одно из состояний за раз. Несколько метаанализов [157–159] сообщили об уменьшении объема мозга у пациентов с СДВГ в большинстве изученных исследований. Основными областями, на которые влияет уменьшение объема у пациентов с СДВГ, были хвостатое ядро, скорлупа, бледный шар и чечевицеобразная извилина. Сообщалось также об уменьшении общего объема мозга и серого вещества у субъектов с СДВГ по сравнению со стандартными контрольными людьми.

Следует отметить, что развитие изменений объема головного мозга различается между РАС и СДВГ. У людей с РАС мозг, кажется, проходит стадию ускоренного роста в течение первых четырех лет жизни, пока не достигает уровня плато, аналогичного стандартному развитию в период полового созревания. Однако это сопровождается уменьшением объема мозга к взрослой жизни по сравнению со стандартным контролем развития. Также следует отметить, что у детей младшего возраста с аутизмом (2–3 года) наблюдается большее увеличение белого вещества (WM), чем увеличение серого вещества (GM) (на 18% больше WM в коре головного мозга и на 38% больше WM в коре головного мозга). мозжечок). Это увеличение WM, обнаруженное у маленьких детей, инвертируется у 12–16-летних с аутизмом, у которых объем WM снижен по сравнению со здоровыми детьми [160]. Гистопатологический анализ показал, что у детей с витутизмом присутствует чрезмерное количество нейронов в префронтальной коре, что указывает на нарушение пренатального развития, которое может сопровождаться аномальным ламинарным развитием и типами дисморфных клеток. Качественные нейропатологические изменения развития у 92% аутичных индивидуумов выявляют мультирегиональные нарушения созревания, миграции нейронов и нейрогенеза при аутизме, что может быть дополнительным источником гетерогенности их клинического фенотипа [161]. Недавние данные подтверждают вероятную неспособность регуляции дифференцировки нейронов, специфичной для слоев, и формирования слоев во время антенатального периода развития мозга [162]. Хотя могут быть повреждены многие типы клеток и области мозга,

Кажется вероятным, что РАС представляет собой расстройство с более общими аномалиями и атипичными связями по сравнению с СДВГ. Исследования функциональных и структурных связей мозга у людей с этими состояниями предоставили первоначальные доказательства очевидных наложений в нейроанатомии синдромов. Тем не менее, данные исследований не были согласованными, что могло бы объяснить как конвергентные, так и расходящиеся клинические и поведенческие проявления.

Структурное МРТ-исследование [163] у 15 детей и подростков с РАС, 15 пациентов с СДВГ соответствующего возраста и 15 здоровых сверстников описало несколько вариаций объема мозга у обеих групп пациентов по сравнению с контролем, такие как увеличение объема ГМ в левой нижней теменной коре головного мозга.

и снижение ГМ в левой медиальной височной доле. Кроме того, они также обнаружили увеличение объема ГМ в правой надмаргинальной извилине, что было характерно для аутизма. Напротив, Ray et al. [164] предположили, что РАС и СДВГ демонстрируют различные крупномасштабные паттерны взаимосвязи в промежуточном детстве. Группа с СДВГ показала пониженную функциональную связность и обобщенную фракционную анизотропию (GFA) внутри сети клуба богатых, но повышенные значения коэффициента корреляции и количества аксональных волокон за пределами клуба богатых. Другие исследования также выявили влияние подкорковых систем возбуждения и лобно-теменных сетей внимания на патологию СДВГ, а также нарушение функции префронтальной коры у детей с НФА [165].

В исследовании коморбидности увеличение показателей РАС при СДВГ было связано с большим объемом ГМ по сравнению с типично развивающейся популяцией [166]. Недавняя работа Geurts et al. [167] обнаружили, что вариации объема в некоторых конкретных областях мозга часто связаны с серьезностью симптомов АСД и СДВГ. Объемные изменения левой нижней лобной извилины ГМ были связаны с тяжестью симптомов в обоих состояниях. Вариации объема ГМ в левой задней поясной извилине оказались специфичными для РАС, в то время как двусторонний таламус, левый комплекс гиппокампа / миндалины, правая височная лобная кора и правая теменная доля, по-видимому, конкретно коррелировали с тяжестью симптомов СДВГ. Эта работа предполагает, что РАС и СДВГ составляют континуум, распространяющийся на широкие слои населения. Тем не менее,

4.3.2. Системы нейротрансмиттеров

- **Катехоламинергические пути:** Катехоламинергические пути обычно были в центре внимания нейробиологических исследований СДВГ по СДВГ, поскольку они представляли собой основную мишень для лекарственного лечения. Нейротрофические факторы (NTF) участвуют в формировании синапсов, выживании нейронов и развитии нервной системы, тогда как дофаминергическая и серотонинергическая системы участвуют в нейротрансмиссии, корковой организации и созревании мозга. «Гипотеза дефицита моноаминов» при СДВГ постулирует дисбаланс во взаимодействии нейромедиаторов дофамина, норадреналина и серотонина. Нейротрофические факторы, а также системы нейротрансмиттеров считаются хорошими кандидатами на РАС, и частые аллельные варианты в гене дофаминдекарбоксилазы (DDC) могут быть связаны с предрасположенностью к аутизму [142].

Несмотря на это, более базовые и дистальные нейрональные механизмы, связанные с функциональностью и морфологией клеток, также могут играть роль, возможно, обеспечивая объяснение сосуществования как специфических, так и диффузных нарушений в паттернах и структуре активации мозга [подробный обзор см. В 168]. Для обоих расстройств (СДВГ / РАС) связь с серотонинергической системой находится в центре внимания текущих исследований [169].

- **Дисбаланс возбуждающих / тормозных нейромедиаторов:** Эксайтотоксичность, окислительный стресс и нарушение митохондриальной функции - это механизмы, которые потенциально служат точками совпадения этих генетических, экологических и иммунологических факторов риска при обоих заболеваниях. Важен баланс между возбуждающим глутаматом и тормозным нейромедиатором ГАМК.

и имеет решающее значение для правильного развития и функционирования мозга. ГАМКергические (гамма-аминомасляная кислота) и глутаматергические интернейроны поддерживают возбудимость, целостность и синаптическую пластичность. Глутамат является основным возбуждающим нейромедиатором в центральной нервной системе. Известно, что гиперсекреция глутамата, а также гиперактивность его рецепторов NMDA и AMPA вызывают эксайтотоксичность за счет активации ферментов, которые повреждают клеточные компоненты и изменяют свойства мембран и электрохимические градиенты [170]. Многие гены синаптических белков связаны с патогенезом РАС, что делает их прототипами синаптопатологий. Для возбуждающих глутаматергических и тормозных ГАМКергических синапсов нейрексин (запускают постсинаптическую дифференцировку) и нейролигин (запускают пресинаптическую дифференцировку) играют ключевую роль в синаптической функции, особенно в ГАМКергических синапсах. В нескольких работах указывается на относительную потерю ингибирующей ГАМК с соответствующим глутамат-опосредованным гипервозбуждением в развитии РАС и СДВГ, что может напоминать общий патологический механизм этих нарушений развития [171].

- **Нейростероиды:** Все больше данных демонстрирует гендерные различия в клинических проявлениях и патологии ряда синдромов развития нервной системы, включая СДВГ и РАС, вероятно, из-за воздействия половых гормонов на критических стадиях развития мозга. Кроме того, известно, что нейроактивные стероиды участвуют в модуляции возбудимости нейронов, синаптогенезе, спиногенезе, а также в нейропротекции посредством связывания рецепторов GABA A-типа [172]. Симптомы когнитивного дефицита и дефицита внимания наблюдались у мальчиков с X-сцепленным ихтиозом, вызванным мутацией в гене STS [173]. Ген STS можно найти в дистальной части короткого плеча X-хромосомы (Xp22.3-pter), и для этого расстройства характерна более высокая распространенность СДВГ у мальчиков, чем у девочек. Этот ген отвечает за преобразование сульфатированной формы дегидроэпиандростерона (DHEA), известной как DHEA-S, в DHEA. Нейростероиды - важные нейроактивные субстраты с доказанным участием в СДВГ, со значительной обратной корреляцией между уровнями как ДГЭА, так и прегненолона и клинической симптоматикой [174]. Интересно отметить, что ген STS ускользает от инактивации X-хромосомы, поэтому в будущих исследованиях следует учитывать возможное дифференциальное влияние на СДВГ у девочек.

5. Влияние коморбидного СДВГ и РАС: континуум?

Исследования сопутствующих СДВГ и РАС были ограничены диагностическими ограничениями, поскольку, согласно DSM-IV, из многих работ были исключены субъекты с более чем одним расстройством развития или психическим расстройством [175]. Исследование, проведенное Sinzig et al. [176], обнаруживает большое наложение фенотипа между СДВГ и РАС. Два идентифицированных подтипа, гиперактивный с нарушением коммуникации и стереотипный невнимательный, следуют классификации DSM и могут быть проявлением двух различных нейробиологических цепей - дофаминергической и серотонинергической.

- вовлечены в расстройства. В связи с этим разделение РАС на двумерные шкалы социально-коммуникативных и РРБ-измерений, а СДВГ на невнимательные и гиперактивно-импульсивные симптомы имеет большое значение для классификации состояний развития.

В литературе продолжают дебаты относительно клинического значения этих результатов; некоторые авторы считают, что сопутствующие симптомы указывают на существование двух различных

синдромы с общностью [177], тогда как другие исследователи утверждают, что эти состояния лучше объяснить как часть одного обширного спектра, простирающегося от умеренной (СДВГ) до более серьезной (РАС) инвалидности [82]. Накапливаются свидетельства того, что РАС и СДВГ находятся на обоих концах континуума, а не являются разными сущностями [139, 178, 179]. Особенно важно установить диагноз одновременной встречаемости обеих сущностей, поскольку ожидается, что такие симптомы, как ограниченная предвзятость внимания к людям на раннем этапе развития, будут иметь пагубные последствия для появления паттернов социального взаимодействия и созревания социальных сетей мозга. Необходимы дальнейшие исследования основных субстратов пониженного социального внимания и его роли в психопатологии РАС в первый год [57].

6. Терапевтические вмешательства при одновременном возникновении СДВГ и РАС.

Недавние результаты связывают совместное возникновение РАС и СДВГ у детей с более низким качеством жизни и сниженным адаптивным функционированием по сравнению с данными, полученными только у детей, страдающих РАС. Подростки с диагнозом РАС и СДВГ, по-видимому, чаще нуждаются в психиатрических препаратах (58%), чем молодые люди с РАС (34%) или только с СДВГ (49%). Более того, совместное возникновение РАС и СДВГ, по-видимому, делает людей менее чувствительными к текущим методам лечения любого состояния, чем пациенты с одним из синдромов [180, 181]. На сегодняшний день проведено лишь несколько конкретных исследований по целевому лечению детей, подростков и взрослых с сопутствующими СДВГ и РАС. Улучшение существующих методов лечения потребует лучшего понимания механизмов, лежащих в основе совместного возникновения РАС и СДВГ (для обзора см. 1, 81, 82, 175, 182).

6.1. Психосообразовательные / поведенческие вмешательства

РАС / СДВГ должны позволять проводить более целенаправленные вмешательства. Вмешательства, опосредованные родителями, могут быть заметно эффективными в раннем младенчестве, поскольку поведение родителей влияет как на социально-коммуникативное обучение, так и на развитие управляющих функций [183]. Выявление общих защитных факторов может иметь решающее значение, поскольку вмешательства, направленные на эти факторы, могут применяться к широкому спектру состояний. Более того, определение того, какие ранние факторы риска ответственны за каскадные эффекты, а какие являются простым отражением патологического процесса, может быть важным для определения основных целей вмешательства [85]. У детей дошкольного возраста с РАС предпочтительным методом лечения является раннее вмешательство на основе поведенческих факторов [184, 185]. Аналогичным образом, дети старшего школьного возраста с ASD, Обучение социальным навыкам, связанным с аутизмом, ведет к повышению социальной отзывчивости [186–188]. Тем не менее, несмотря на такую интенсивность лечения, не все дети с РАС улучшают свое состояние при терапии [189].

В отличие от этого, в обзоре Кокрановской базы данных рандомизированных испытаний, изучающих обучение социальным навыкам у детей с СДВГ в качестве автономной терапии или в качестве дополнения к фармакологическому лечению, данные свидетельствуют о том, что недостаточно доказательств для поддержки или опровержения обучения социальным навыкам для молодежи с СДВГ [190]. В этом смысле другой мета-анализ [191] сравнивает величину эффекта психосоциального лечения и метилфенидата и их комбинации на СДВГ, академическую деятельность, сопутствующее поведение и оппозиционные симптомы, а также социальное поведение.

И психосоциальные методы лечения, и метилфенидат эффективны для уменьшения симптомов СДВГ. Однако психосоциальное лечение дает более скромные результаты, чем два других лечения, и не добавляет дополнительных преимуществ метилфенидату для улучшения симптомов оппозиционно-вызывающего расстройства и СДВГ, оцениваемых учителем.

В недавнем исследовании по оценке влияния сопутствующей психической патологии на эффекты лечения социальных навыков у детей с РАС было обнаружено, что в то время как у детей с РАС и сопутствующими симптомами тревожности улучшение социальных навыков улучшалось, у детей с РАС и сопутствующим СДВГ не наблюдалось [180].

6.2. Фармакологические вмешательства

Клинические нарушения, связанные с РАС, часто трудно устранить, и их все чаще удается лечить с помощью фармакологических вмешательств. Хотя основные симптомы коммуникативного дефицита и ограниченных интересов трудно устранить с помощью лекарств, другие клинические нарушения часто становятся целью лечения, включая коморбидную тревогу, трудности с устойчивым вниманием, агрессивное поведение, нарушения сна и стереотипные движения [для обзора см. 175, 192, 193].

Единственными видами лечения, одобренными Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (US FDA) для лечения РАС, являются антипсихотические препараты рисперидон (Risperdal) и ариприпазол (Abilify). Однако эти фармацевтические препараты устраняют только один симптом, связанный с РАС, раздражительность, но ни один из основных симптомов РАС, и методы лечения РАС остаются ограниченными. Несмотря на отсутствие обширных доказательств и неясную эффективность, изучение схем назначения лекарств для молодежи с РАС показывает, что фармакотерапия очень распространена, и многие другие лекарства могут быть прописаны не по назначению. Наиболее убедительные доказательства положительного эффекта получены от ингибиторов обратного захвата норадренергических рецепторов, агонистов альфа-адренорецепторов, нейролептиков и психостимуляторов [193].

6.2.1. Антипсихотические препараты

Эффективность рисперидона и ариприпазола при раздражительности, связанной с аутизмом, подтверждается несколькими статьями с обзором литературы. Все пришли к выводу, что данные, подтверждающие эффективность, являются убедительными, при этом предупреждая, что в первую очередь следует попробовать поведенческое вмешательство, и что побочные эффекты, включая метаболические нарушения, прибавку в весе и возможность экстрапирамидных побочных эффектов, требуют осторожности при их использовании [192].

6.2.2. Противосудорожные препараты (AED)

Нарушение прироста ГАМКергической передачи может также оправдать очень высокую распространенность эпилепсии у аутичных пациентов (около 25%) [194] по сравнению со средней распространенностью в 1% в общей популяции [195]. Более того, до 20-25% пациентов с ПДД без эпилептических пароксизмальных клинических проявлений могут иметь аномалии ЭЭГ, в основном во время ночных полиграфических записей. Недавнее крупномасштабное исследование показало, что СДВГ у детей

часто сопровождается эпилепсией; около половины (48,3%) детей с СДВГ имели аномальные результаты ЭЭГ, а у 22,1% из них были эпилептиформные разряды [196]. Сообщалось о регрессе РРД, связанных с припадками, и коррелятом электроэнцефалограммы эпилептиформ. [197]. Сообщалось о случаях полного выздоровления или значительного улучшения после использования таких ПЭГ, как вальпроат, этосуксимид, клобазам, окскарбазепин, сультам, левитирацетам, топирамат или ламотриджин при РАС. Предполагается, что подавление субклинической эпилептиформной активности за счет раннего использования ПЭГ может обратить вспять изменения в поведении, познании и речи у этих пациентов и аналогичным образом может улучшить семiotическое ядро РАС. Общий. Имеется немного исследований и ограниченные данные об использовании противозепилептических стабилизаторов настроения для улучшения симптомов СДВГ у детей с ПДР, и все положительные исследования при РАС неконтролируемы. Несмотря на некоторые положительные результаты исследований карбамазепина у типично развивающихся детей, клиническое использование этих препаратов для лечения симптомов СДВГ у детей с ПДД следует рассматривать как личный эксперимент и руководствоваться клиническими данными [193]. Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) рекомендуется для маленьких детей с ASD или ADHD и может помочь подтвердить, есть ли у ребенка судороги. Но даже если у них нет судорог, у этих детей могут быть аномальные ЭЭГ, и рекомендуется дополнительное лечение противозепилептическими препаратами. Несмотря на некоторые положительные результаты исследований карбамазепина у типично развивающихся детей, клиническое использование этих препаратов для лечения симптомов СДВГ у детей с ПДД следует рассматривать как личный эксперимент и руководствоваться клиническими данными [193]. Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) рекомендуется для маленьких детей с ASD или ADHD и может помочь подтвердить, есть ли у ребенка судороги. Но даже если у них нет судорог, у этих детей могут быть аномальные ЭЭГ, и рекомендуется дополнительное лечение противозепилептическими препаратами. Несмотря на некоторые положительные результаты исследований карбамазепина у типично развивающихся детей, клиническое использование этих препаратов для лечения симптомов СДВГ у детей с ПДД следует рассматривать как личный эксперимент и руководствоваться клиническими данными [193]. Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) рекомендуется для маленьких детей с ASD или ADHD и может помочь подтвердить, есть ли у ребенка судороги. Но даже если у них нет припадков, у этих детей могут быть аномальные ЭЭГ, и рекомендуется дополнительное лечение противозепилептическими препаратами.

6.2.3. Психостимуляторы

- **Метилфенидат:** Психостимулирующие препараты, чаще всего агонист катехоламинов метилфенидат (Риталин®) и ОРОС-метилфенидат (Концерта®), являются наиболее безопасным и эффективным средством лечения людей с СДВГ. Распространенность лечения стимуляторами среди молодежи с РАС составляет 16% [198]. Механизм действия метилфенидата предполагает ингибирование обратного захвата катехоламинов; он действует, останавливая транспорт норадреналина и дофамина, что приводит к повышенным концентрациям норадреналина и дофамина в синаптической щели. Метилфенидат также является агонистом рецептора 5HT1A. Анализ фМРТ показал, что метилфенидат значительно усиливал активацию в двусторонней нижней лобной коре / островке во время торможения и дискриминации по времени, но не влиял на сети рабочей памяти. [199]. Эти области мозга имеют фундаментальное значение для когнитивного контроля, и именно здесь возникают наиболее воспроизводимые нейрокогнитивные дисфункции при СДВГ.

Метилфенидат явно эффективен при лечении детей с РАС и гиперактивными симптомами или сопутствующим СДВГ, но обычно требуется более низкая суточная доза [200]. Однако не все дети с РАС получают пользу от лечения метилфенидатом, и те, кто реагирует, имеют больше побочных эффектов, чем дети с СДВГ. Недавний обзор рандомизированных и нерандомизированных исследований показал, что после тщательной оценки симптомов лечение коморбидных симптомов СДВГ с помощью стимуляторов показано молодым людям с РАС [201].

В целом, стимуляторы, как правило, вызывают сильно различающиеся ответы у детей с ПРД и симптомами СДВГ. Такие реакции варьируются от значительного улучшения с незначительными побочными эффектами до более проблемного поведения и физических и / или поведенческих побочных эффектов. Учитывая то, что мы знаем, стимуляторы все равно будут разумным первым терапевтическим выбором для ранее нелеченных детей с ПДД и неосложненным СДВГ, даже если они в среднем не работают так же хорошо, как у обычно развивающихся детей. Любые побочные эффекты должны быть обратимыми после прекращения приема препарата. Клиницисты должны откровенно говорить с родителями о нижнем

вероятность положительного клинического ответа и повышенный риск нежелательных явлений. Лечение должно продолжаться с использованием низких начальных доз, небольшого увеличения дозы и подхода, основанного на данных. И клиницисты, и родители должны подготовиться к прекращению исследования, если есть явные доказательства ухудшения поведения и / или неприемлемых нежелательных явлений [193].

- **Лисдексамфетамин димезилат (LDX)** это лекарство для приема один раз в день, одобренное FDA США в качестве возможного средства лечения СДВГ у детей (6–12 лет), а также у взрослых [202]. Он обычно применяется у детей и подростков с неадекватным ответом на лечение метилфенидатом (МРН), но на сегодняшний день исследований его использования при РАС нет.

6.2.4. Нестимулирующие препараты

- **Ингибитор норадренергического обратного захвата: атомоксетин (Strattera®).** Есть некоторые доказательства эффективности не стимулирующих лекарств от СДВГ у молодежи с РАС. Они также облегчают симптомы СДВГ при обоих расстройствах; с одним рандомизированным контролируемым испытанием [203] каждого для атомоксетина, которое продемонстрировало превосходство над плацебо. В целом, метилфенидат и атомоксетин демонстрируют аналогичную эффективность и одинаковую приемлемость при лечении детей и подростков с СДВГ. Тем не менее, OROS-метилфенидат кажется более эффективным, чем атомоксетин, и может рассматриваться как средство первой линии лечения СДВГ у детей и подростков [204].
- **Альфа2-адренергические агонисты:** Клонидин и гуанфацин действуют на $\alpha 2$ -адренергические пресинаптические рецепторы, подавляя норадренергическое высвобождение и синаптическую передачу. Гуанфацин имеет более длительное действие, чем клонидин. Гуанфацин представляет собой агонист альфа-2-адренорецепторов, традиционно используемый для лечения гипертонии, который недавно был одобрен для лечения СДВГ в виде препарата с пролонгированным высвобождением. Ituniv® (Shire; Дублин, Ирландия) может использоваться как отдельно, так и вместе со стимуляторами для лечения детей с СДВГ [205]. В нескольких исследованиях сообщается о положительных результатах лечения гуанфацином у детей с сопутствующими симптомами СДВГ и РАС. Снижение гиперактивности и невнимательности у когнитивно более функциональных (т. Е. Без когнитивных нарушений) детей с РАС было обнаружено в ретроспективном анализе 80 клинических пациентов [206]. По аналогии,
- **Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС):** Хотя флуоксетин (прозак) оказался полезным при некоторых симптомах аутизма, повышение гиперактивности может быть ограничивающим фактором. ACochrane Review пришел к выводу, что не было систематических доказательств в поддержку использования СИОЗС для лечения РАС [208].
- **Ингибиторы холинэстеразы: донепезил, галантамин и тартрат ривастигмина.** На сегодняшний день нет убедительных аргументов в пользу применения ингибиторов холинэстеразы для лечения вторичных симптомов или основных особенностей аутизма. Необходимы тщательные исследовательские исследования. Галантамин может быть полезным для вмешательства в поведение детей с PDD, хотя не было никаких указаний на пользу от симптомов ADHD [209].

• **Антагонисты рецепторов NMDA:**

• **Амантадин**, который воздействует на рецептор N-метил-D-аспартата (NMDA), может действовать, ограничивая эксайтотоксичность глутаматергической нейромедиаторной системы. Этот класс рецепторов считается важным для модуляции синаптической пластичности и представляет собой новый класс фармакологических мишеней с потенциалом влиять на нейрофизиологическое и когнитивное функционирование. В одном РКИ лечения амантадином у молодежи с РАС было обнаружено улучшение контроля над раздражительностью и гиперактивностью [210], а в другом сообщалось о положительных эффектах при СДВГ [211]. Хотя амантадин обычно не используется, его можно рассмотреть, когда другие методы лечения не обеспечивают адекватного контроля симптомов, особенно при отвлекаемости и гиперактивности. [192].

• **Мемантин** является антагонистом NMDA, который, как считается, сохраняет функцию нейронов. Он избирательно блокирует эксайтотоксические эффекты, связанные с аномальной передачей глутамата, путем модуляции кальциевых каналов. Лечение мемантином в настоящее время носит явно экспериментальный характер.

• **Антиоксиданты:** Окислительный стресс и антиоксиданты могут участвовать в патобиохимических механизмах аутизма. Было показано, что химические вещества, обычно используемые для лечения митохондриальных нарушений, облегчают как основные, так и ассоциированные симптомы ASD [см. Обзор 212, 213]. Два исследования DBPC с использованием поливитаминного комплекса, содержащего антиоксиданты, кофермент Q10, витамин Е и витамины В, показали несколько улучшений симптомов РАС по сравнению с приемом плацебо [214, 215]. Некоторые другие антиоксиданты, включая витамин С [216], метилкобаламин и фолиевую кислоту [217–219], N-ацетил-1-цистеин [220–222], убихинол [223] и L-карнозин [224], также вызывают значительный прогресс в поведении с РАС и может работать на улучшение митохондриальной функции, не вызывая побочных эффектов; поэтому их можно рекомендовать детям младшего возраста.

• **Биоактивный липидный медиатор:** Многие исследования на животных и клинические исследования показали важность длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ДЦПНЖК) в нейродегенерации и нервном развитии [225]. Все больше данных указывает на то, что измененные метаболические пути жирных кислот в результате недостаточного количества пищевых добавок или генетических дефектов могут влиять на правильное функционирование нервной системы и способствовать развитию РАС [226]. Многие сообщения связывают повреждение, опосредованное АФК, с потерей целостности клеточной мембраны и последующим повышением внутриклеточного Ca^{2+} , которые, в свою очередь, стимулируют ряд Ca^{2+} -зависимые ферменты, такие как фосфолипазы и РКС, непосредственно повреждающие мембраны и иницирующие выработку липидных медиаторов, включая арахидоновую кислоту и фактор активации тромбоцитов (PAF).

• **Омега-3 жирные кислоты** может улучшить симптомы СДВГ, но необходимы большие рандомизированные контролируемые исследования [227]. В недавнем Кокрановском обзоре не было обнаружено никаких доказательств влияния жирных кислот Омега-3 на РАС [228].

• **Цитиколлин (цитидиндифосфат-холин):** Хотя точные механизмы, с помощью которых цитиколлин оказывает свое нейропротекторное действие, неизвестны, предложенные механизмы, которые могут объяснить нейропротекторное действие цитиколина, включают стимуляцию синтеза фосфатидилхолина, предотвращение высвобождения жирных кислот, восстановление активности $Na^+ / K^+ -ATPазы$, увеличение глутатиона. синтез и активность глутатионредуктазы, антиглутаматергический

эффекты и сохранение уровней кардиолипина и сфингомиелина. Кроме того, исследования показывают, что добавки цитиколина повышают концентрацию дофаминовых рецепторов и холинергическую нейротрансмиссию и, возможно, могут быть полезны при лечении СДВГ [229, 230].

Взаимосвязь между бетаином, холином и энергетическим метаболизмом у человека предполагает новые роли этих молекул. Эти новые функции могут превосходить роль питательных веществ в метилировании генов (эпигенетический контроль). Исследования, моделирующие диеты с дефицитом метила, показали нарушение синтеза белка в печени и энергетического обмена, а также мышечные расстройства и ожирение печени. Измененные уровни общего гомоцистеина (tHcy) в плазме - хороший пример того, как дефицит метильных групп или пищевые добавки могут повлиять на метаболизм. Повышение уровня tHcy и гипометилирования может быть уменьшено, если доступен бетаин или холин [231].

Цитиколин, назначаемый подросткам с РАС, привел к усилению контроля над гиперактивностью, уменьшению дефицита внимания и улучшению коммуникативных навыков у некоторых детей [173]. Использование цитиколина у маленьких детей (до трех лет) с последующим приемом метилфенидата через три года может быть альтернативным лечением для общинных дошкольников с РАС.

• Другие агенты:

• **Окситоцин** также привлек внимание как потенциальное лечение РАС. В недавней редакционной статье содержалось предостережение от преждевременного клинического использования в качестве лечебного средства, пока не проводится больше исследований для выяснения долгосрочных последствий и потенциальных побочных эффектов или проблем [232].

• **Блокаторы опиатов:** Несколько исследований **налтрексон** проводились у детей с аутизмом, обычно с надеждой на снижение его основных характеристик. Не было обнаружено никаких устойчивых эффектов для симптомов аутизма. Однако интригует то, что во всех этих исследованиях наблюдалось снижение гиперактивности, что часто было неожиданным открытием [211].

• **Лекарства от сна:** Постоянные положительные эффекты мелатонина и клонидина были обнаружены при аутизме. Однако, учитывая ограниченность имеющихся данных, недавний обзор показал, что наиболее разумным начальным курсом является формальная оценка пациентов на предмет нарушений сна без четкой поддержки какого-либо конкретного лекарства от сна [233].

7. Заключение: значение для будущих исследований.

В свете новых критериев DSM-5, которые позволяют проводить двойную диагностику поведения с РАС и СДВГ, дальнейшее исследование клинического совпадения этих двух состояний, возможно, улучшит наше понимание этиологии / генетических факторов и общих метаболических путей этих нарушений, а также соответствующей последовательности терапевтических вмешательств и фармакологического лечения для их одновременного возникновения, особенно у детей раннего дошкольного возраста. Еще неизвестно, могло ли раннее вмешательство изменить течение «РАС in statu nascendi», интерпретируемого как континуум с другими НСД, такими как СДВГ или ВСС менее тяжелого характера.

8. Номенклатура / сокращения.

AD: аутичное расстройство.

СДВГ: синдром дефицита внимания / гиперактивности

AS: синдром Аспергера

PAC: расстройство аутистического спектра.

DSM: диагностическое и статистическое

руководство HFA: высокофункциональный аутизм

GM: Серое вещество

NDD: нарушения развития нервной системы. PFC:

префронтальный кортикальный контур.

PDD: распространенное нарушение развития.

PDD-NOS: распространенное расстройство развития - не указано иное. RRB:

ограниченное повторяющееся поведение, интересы и действия. SCD: социальное

(прагматическое) коммуникативное расстройство.

SNV: однонуклеотидные варианты

WM: белое вещество

Сведения об авторе

Мария Кармен Карраскоса-Ромеро¹ и Карлос Де Кабо-Де Ла Вега^{2*}

* Отправляйте всю корреспонденцию по адресу : carlosd@sescam.jccm.es

1 Отделение нейропедиатрии, Больница общего профиля Альбасете, Испания 2 Отделение

нейропсихофармакологии, Больница общего профиля Альбасете, Испания

Рекомендации

- [1] Лейтнер Ю. Совместное возникновение аутизма и синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей - что мы знаем? Передний HumNeurosci. 2014 29 апреля; 8: 268.

- [2] Лихтенштейн П., Карлстром Э., Растам М., Гиллберг С., Анкарсатер Х. Генетика расстройств аутистического спектра и связанных с ними психоневрологических расстройств в детстве. *Am J Psychiatry*. 2010. 167: 1357–1363.
- [3] Американская психиатрическая ассоциация. Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам. Четвертое издание. Вашингтон, округ Колумбия: Американская психиатрическая ассоциация; 2000. Редакция текста 5.
- [4] Американская психиатрическая ассоциация. Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам, пятое издание: DSM 5. Американская психиатрическая ассоциация, 2013. Bookpoint- tUS. [Доступ 1 февраля 2011 г.] DSM-5 Development. 299.00 Аутистическое расстройство. 2011. <http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/proposedrevision.aspx?rid=94>.
- [5] Regier DA, Kuhl EA, Kupfer DJ. DSM-5: Классификация и изменения критериев. *Мировая психиатрия*. 2013; 12: 92–98.
- [6] Regier D, Narrow W, Kuhl E, Kupfer, D. Концептуальное развитие DSM-V. *Am J Psychiatry*. 2009 июнь; 166 (6): 645–50.
- [7] Swineford LB, Thurm A, Baird G, Wetherby AM, Swedo S. Социальное (прагматическое) коммуникативное расстройство: обзор исследований этой новой диагностической категории DSM-5. *J Neurodev Disord*. 2014; 6 (1): 41.
- [8] Адамс К. Вмешательство в социальную коммуникацию для детей школьного возраста: обоснование и описание. Семинары по речи и языку. 2005. 26 (3): 181–188.
- [9] Блум, П. 2000. Как дети узнают значения слов. Кембридж, Массачусетс: MIT Press.
- [10] Rapin I, Allen D. Расстройства языка развития: нозологические соображения. *Neuropsychol Lang Read Spelling*. 1983; 155–184.
- [11] Бишоп Д., Розенблум Л. Классификация языковых расстройств у детей. *Ланг Дев Дисорд*. 1987. 22: 61–81.
- [12] Епископ Д.В. Разработка Контрольного списка для общения детей (ССС): метод оценки качественных аспектов коммуникативных нарушений у детей. *Детская психическая психиатрия*. 1998. 39: 879–891.
- [13] Бродерс М., Гёртс Х., Дженнекенс-Шинкель А. Прагматические коммуникативные дефициты у детей с эпилепсией. *Int J Lang Commun Disord*. 2010. 45: 608–616.
- [14] Маки Л., Лоу Дж. Прагматический язык и ребенок с эмоциональными / поведенческими трудностями (EBD): пилотное исследование, изучающее взаимодействие между поведением и коммуникативной неспособностью. *Int J Lang Commun Disord*. 2010; 45: 397–410.
- [15] Кетелаарс М.П., Куперус Дж., Янсениус К., Верховен Л. Прагматические языковые нарушения и связанные с ними поведенческие проблемы. *Int J Lang Commun Disord*. 2010; 45: 204–214.

- [16] Епископ Д.В., Норбери С.Ф. Изучение границ аутичного расстройства и конкретных языковых нарушений: исследование с использованием стандартизированных диагностических инструментов. *Детская психическая психиатрия*. 2002; 43: 917–929.
- [17] Гёртс Х.М., Верте С., Остерлан Дж., Ройерс Х., Хартман К.А., Малдер Э.Д. и др. Может ли контрольный список для общения детей различать детей с аутизмом, детей с СДВГ и нормальных людей? *Детская психическая психиатрия*. 2004; 45: 1437–1453.
- [18] Брюс Б., Тернлунд Дж., Неттельбладт У. СДВГ и языковые нарушения: исследование родительского вопросника FTF (от пяти до пятнадцати). *Евр Детская подростковая психиатрия*. 2006; 15: 52–60.
- [19] Беллани М., Моретти А., Перлини С., Брамбилла П. Языковые нарушения при СДВГ. *Эпидемиол Psychiatr Sci*. 2011; 20: 311–315.
- [20] Деварт Х., Саммерс С. Прагматический профиль повседневных навыков общения у детей. *NFER-Nelson: Slough*; 1995 г.
- [21] Regier DA, Narrow WE, Clarke DE, Kraemer HC, Kuramoto SJ, Kuhl EA и др. Полевые испытания DSM-5 в Соединенных Штатах и Канаде, Часть II: Тестирование и повторное тестирование надежности выбранных категориальных диагнозов. *Am J Psychiatry*. 2013; 170: 59–70.
- [22] Дуркин М.С., Меннер М.Дж., Ньюшаффер С.Дж., Ли Л.К., Каннифф С.М., Дэниэлс Дж.Л. и др. Старший родительский возраст и риск расстройства аутистического спектра. *Am J Epidemiol*. 1 декабря 2008 г.; 168 (11): 1268–76.
- [23] Мюле Р., Трентакост С.В., Рапин И. Генетика аутизма. *Педиатрия*. 2004 Май; 113 (5): e472–86.
- [24] Neggers YH. Растущая распространенность, изменения в диагностических критериях и факторы риска, связанные с питанием, для расстройств аутистического спектра. *ISRN Nutr*. 2014 13 февраля; 2014: Идентификатор статьи 514026, 14 стр.
- [25] Сеть наблюдения за нарушениями развития, 2010 год. Ведущие исследователи; Центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC). Распространенность расстройств аутистического спектра среди детей в возрасте 8 лет - сеть мониторинга аутизма и нарушений развития, 11 сайтов, США, 2010 г. *MMWR Surveill Summ*. 2014 28 марта; 63 (2): 1–21.
- [26] Фомбонн Э. Эпидемиология общих нарушений развития. *Педиатр. Res*. Июнь 2009 г.; 65 (6): 591–598.
- [27] Ганц М.Л. Распределение дополнительных социальных издержек аутизма на всю жизнь. *Arch. Педиатр. Adolesc. Med*. 2007; 161: 343–349.
- [28] Бэрд Дж., Симонов Э., Пиклз А., Чендлер С., Лукас Т., Мелдрам Д. и др. Распространенность расстройств аутистического спектра в детской популяции Юга

Темза: Проект особых потребностей и аутизма (SNAP). Ланцет. 15 июля 2006 г.; 368 (9531): 210–5.

- [29] Кауфманн В.Е. DSM-5: Новые диагностические критерии расстройств аутистического спектра. <http://www.autismconsortium.org/symposiumfiles/WalterKaufmannAC2012Symposium.pdf>.
- [30] Хуэрта М., Бишоп С.Л., Дункан А., Хас В., лорд С. Применение критериев DSM-5 для расстройства аутистического спектра к трем выборкам детей с диагнозом распространенных расстройств развития по DSM-IV. *Am J Psychiatry*. 2012; 169: 1056–1064.
- [31] Фолькмар Ф. Р., Райхов Б. Аутизм в DSM-5: прогресс и проблемы. Молочный аутизм. 2013 15 мая; 4 (1): 13.
- [32] Розенберг Р. Э., Дэниэлс А. М., Ло Дж. К., Ло П. А., Кауфманн В. Е.. Тенденции в диагностике расстройств аутистического спектра: 1994–2007 гг. *J Autism Dev Disord*. 2009 август; 39 (8): 1099–111.
- [33] Кури DL. DSM-5 и расстройства аутистического спектра: значение для семей и врачей. *J Dev Behav Pediatr*. 2013 сентябрь; 34 (7): 494–6.
- [34] Махджури С., Лорд СЕ. Что DSM-5 предлагает для исследования, диагностики и лечения расстройств аутистического спектра. *Curr Psychiatry Rep*. 2012 Dec; 14 (6): 739–47.
- [35] Мэнди В.П., Чарман Т., Скуз Д.Х. Проверка конструктивной валидности предложенных критериев для расстройства аутистического спектра DSM-5. *J Am Acad Детская подростковая психиатрия*. 2012 Янв; 51 (1): 41–50.
- [36] Миллер Дж. Н., Озонов С. Внешняя значимость расстройства Аспергера: недостаток данных из области нейрпсихологии. *J. Abnorm. Psychol*. 2000; 109: 227–238.
- [37] Гатри В., Свинфорд Л. Б., Уэтерби А. М., лорд С. Сравнение моделей факторной структуры DSM-IV и DSM-5 для детей ясельного возраста с расстройством аутистического спектра. *J Am Acad Детская подростковая психиатрия*. 2013 август; 52 (8): 797–805.e2.
- [38] Фрейзер Т.В., Янгстром Э.А., Шпир Л., Эмбахер Р., Ло П., Константино Дж. И др. Утверждение предложенных критериев DSM 5 для расстройства аутистического спектра. *J Am Acad Детская подростковая психиатрия*. 2012 Янв; 51 (1): 28–40.e3.
- [39] Кент Р.Г., Кэррингтон С.Дж., Ле Кутер А., Гулд Дж., Крыло Л, Маляарс Дж., Ноенс И., ван Беркелар-Оннес И., Ликам С.Р. Диагностика расстройства аутистического спектра: кому будет поставлен диагноз DSM-5? *J Детская психическая психиатрия*. 2013 ноябрь; 54 (11): 1242–50.
- [40] Маттила М.Л., Килинен М., Линна С.Л., Юсила К., Эбелинг Х., Блоигу Р. и др. Расстройства аутистического спектра в соответствии с DSM-IV-TR и сравнение с черновыми критериями DSM-5: эпидемиологическое исследование. *J Am Acad Детская подростковая психиатрия*. 2011; 50 (583–592): e511.
- [41] Таннер Л. Предложенный диагноз аутизма изменяет гнев «Аспиес». *Новости ABC / здоровье*. 2010 г.

- [42] Вудс А.Г., Махдави Э., Райан Дж. П. Лечение клиентов с синдромом Аспергера и аутизмом. Детская психиатрия, психическое здоровье. 2013 11 сентября; 7 (1): 32.
- [43] Хуэрта М., Бишоп С.Л., Дункан А., Хас В., Лорд К.: Применение критериев DSM-5 для расстройства аутистического спектра к трем выборкам детей с диагнозом DSM-IV - распространенными расстройствами развития. *Am J Psychiatry*. 2012; 169: 1056–1064.
- [44] Бидерман Дж., Фараоне С.В.. Синдром дефицита внимания и гиперактивности. *Ланцет*. 2005; 366: 237–248.
- [45] Scituito MJ, Eisenberg M. Оценка доказательств за и против гипердиагностики СДВГ. *J Atten Disord*. 2007 сентябрь; 11 (2): 106–13.
- [46] Фурман Л. Что такое синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ)? *J Child Neurol*. 2005 декабрь; 20 (12): 994–1002.
- [47] Белл А.С. Критический обзор диагностических критериев СДВГ: на что обращать внимание в DSM-V. *Дж. Аттен Дисорд*. 2011 Янв; 15 (1): 3–10.
- [48] Когхилл Д., Сет С. Нужно ли менять диагностические критерии СДВГ? Комментарии к предварительным предложениям DSM-5 Комитета по СДВГ и деструктивным расстройствам поведения. *Еур Детская подростковая психиатрия*. 2011 Февраль; 20 (2): 75–81.
- [49] Далсгаард С. Расстройство дефицита внимания / гиперактивности (СДВГ). *Еур Детская подростковая психиатрия*. 2013 февраль; 22 Приложение 1: S43–8.
- [50] Целевая группа по диагностическим критериям исследования: дошкольное учреждение младенческого возраста. Диагностические критерии исследования для детей грудного и дошкольного возраста: процесс и эмпирическое сопровождение. *J Am Acad Детская подростковая психиатрия*. 2003 декабрь; 42 (12): 1504–12.
- [51] Кинан К., Вакшлаг Л.С. Можно ли поставить достоверный диагноз расстройства деструктивного поведения у детей дошкольного возраста? *Am J Psychiatry*. 2002 Март, 159 (3): 351–8.
- [52] Astington JW, Baird JA. Почему язык важен для теории разума. Нью-Йорк Нью-Йорк, Нью-Йорк, США: Oxford University Press, Lind, & Bowler. 2009: 298–318.
- [53] Мак-Уинни Б. Возникновение языка. В Burmeister P, Piske T. и Rohde A (Eds.). Комплексный взгляд на развитие языка. Бумаги в честь Хеннинга Вуда. *WVT Wissenschaftlicher Verlag Trier*. 2002: 17–42.
- [54] Дальтроццо Дж., Конвей СМ. Нейрокогнитивные механизмы статистико-последовательного обучения: что говорят нам потенциалы, связанные с событиями? *Передний HumNeurosci*. 2014 18 июня; 8: 437.
- [55] Сакстон В. 2010. Приобретение и развитие языка у детей. Лондон: Публикации SAGE.
- [56] Янг Г.С., Мерин Н., Роджерс С.Дж., Озонов С. Поведение взгляда и аффект в 6 месяцев: прогнозирование клинических исходов и развития речи у типично развивающихся младенцев и младенцев с риском аутизма. *Наука о развитии*. 2009. 12 (5): 798–814.

- [57] Чаварска К., Макари С., Шич Ф. Снижение спонтанного внимания к социальным сценам у 6-месячных младенцев, у которых позже диагностировали расстройства аутистического спектра. *Биол Психиатрия*. 2013 1 августа; 74 (3): 195–203.
- [58] Ван М.В., Грин Дж., Эльсаббаг М., Джонсон М., Чарман Т., Пламмер Ф. Взаимодействие между родителями и младенцами в младенческих братьях и сестрах с риском аутизма. *Исследования нарушений развития*. 2012; 33 (3): 924–932.
- [59] Гупта А.Р., State MW. Последние достижения в генетике аутизма. *Биологическая психиатрия*. 2007. 61 (4): 429–437.
- [60] Цвайгенбаум Л., Брайсон С., Роджерс Т., Робертс В., Брайан Дж., Сатмари П. Поведенческие проявления аутизма в первый год жизни. *Int J Dev Neurosci*. 2005 апрель-май; 23 (2-3): 143–52.
- [61] Озонов С., Иосиф А.М., Багио Ф., Кук И.С., Хилл М.М., Хатман Т. и др. Перспективное исследование появления ранних поведенческих признаков аутизма. *J Am Acad Детская подростковая психиатрия*. 2010 Март; 49 (3): 256–66.e1-2.
- [62] Розга А., Хатман Т., Янг Г.С., Роджерс С., Озонов С., Дапретто М. и др. Поведенческие профили затронутых и незатронутых братьев и сестер детей с аутизмом: вклад показателей взаимодействия матери и ребенка и невербального общения. *J Autism Dev Disord*. 2011 Март; 41 (3): 287–301.
- [63] Пол Р., Фюрст Ю., Рамзи Г., Чаварска К., Клин А. Из уст младенцев: производство голоса у младших братьев и сестер детей с РАС. *J Детская психическая психиатрия*. 2011 Май; 52 (5): 588–98.
- [64] Озонов С., Макари С., Янг Г.С., Голдринг С., Томпсон М., Роджерс С.Дж. В предполагаемой выборке атипичное исследование объекта в возрасте 12 месяцев ассоциируется с аутизмом. *Аутизм*. 2008. 12 (5): 457–472.
- [65] Надиг А.С., Озонов С., Янг Г.С., Розга А., Сигман М., Роджерс С.Дж. Проспективное исследование реакции на имя у младенцев из группы риска аутизма. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007 Апрель; 161 (4): 378–83.
- [66] Хатман Т., Розга А., ДеЛаурентис А.Д., Барнуэлл Дж. М., Шугар К.А., Сигман М. Реакция на дистресс у младенцев с риском аутизма: проспективное лонгитюдное исследование. *J Детская психическая психиатрия*. 2010 Сен; 51 (9): 1010–20.
- [67] Хатман Т., Розга А., ДеЛаурентис А., Сигман М., Дапретто М. Преземпатическое поведение младенцев связано с языковыми навыками. *Infant Behav Dev*. 2012 июнь; 35 (3): 561–9.
- [68] Луйстер Р., Готэм К., Гатри В., Коффинг М., Петрак Р., Пирс К. и др. График обследования при диагностике аутизма - модуль для малышей: новый модуль стандартизированной диагностики расстройств аутистического спектра. *J Autism Dev Disord*. 2009. 39 (9): 1305–1320.

- [69] Лорд К., Раттер М., Ле Кутер А. Пересмотренное диагностическое интервью с аутизмом: исправленная версия диагностического интервью для лиц, осуществляющих уход за людьми с возможными распространенными нарушениями развития. *J Autism Dev Disord*. 1994 Октябрь; 24 (5): 659–85.
- [70] Курентон С.М., Джастис Л.М. Использование дошкольниками афроамериканцев и кавказцев неконтекстуализированного языка: особенности грамотного языка в устных рассказах. *Lang Speech Hear Serv Sch*. Июль 2004 г.; 35 (3): 240–53.
- [71] Нельсон С.А. Комментарий: Истоки развития аутизма и СДВГ - комментарий Джонсона и др. *J Детская психическая психиатрия*. 2015 Март; 56 (3): 248–50.
- [72] Кейси Б.Дж., Тоттенхэм Н., Листон С., Дерстон С. Представление развивающегося мозга: что мы узнали о когнитивном развитии? *Trends Cogn Sci*. Март 2005 г.; 9 (3): 104–10.
- [73] Айзенберг Н., Спинрад Т.Л., Эггум Н.Д. Саморегуляция, связанная с эмоциями, и ее связь с дезадаптацией детей. *Анну Рев Клини Психол*. 2010; 6: 495–525.
- [74] Виленс Т.Э., Бидерман Дж., Браун С., Тангуай С., Монюто М.С., Блейк С. и др. Сопутствующие психические заболевания и функционирование у детей дошкольного возраста и подростков школьного возраста с СДВГ. *J Am Acad Детская подростковая психиатрия*. 2002 Март; 41 (3): 262–8.
- [75] Лэхи Б.Б., Пелхэм У., Лони Дж., Ли С.С., Уиллкатт Э. Нестабильность подтипов СДВГ по DSM-IV от дошкольного до начальной школы. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 август; 62 (8): 896–902.
- [76] Мартель М.М., Робертс Б., Гремиллион М.Л. Возникающие нарушения контроля и деструктивного поведения в раннем детстве. *Dev Neuropsychol*. 2013. 38 (3): 153–66.
- [77] Оливер Б.Р., Баркер Э.Д., Мэнди В.П., Скуз Д.Х., Моган Б. Проблемы социального познания и поведения: подход к развитию. *J Am Acad Детская подростковая психиатрия*. 2011 Апрель; 50 (4): 385–94.
- [78] Полдерман Т.Дж., Хозкстра Р.А., Винкхуйзен А.А., Салливан П.Ф., ван дер Слуис С., Постхума Д. Переключение внимания формирует генетическую связь между проблемами внимания и аутистическими особенностями у взрослых. *Psychol Med*. 2013 сентябрь; 43 (9): 1985–96.
- [79] Синциг Дж., Морш Д., Лемкуль Г. Влияют ли гиперактивность, импульсивное невнимание на способность распознавания аффектов лица у детей с аутизмом и СДВГ? *Евро. Ребенок-подросток. Психиатрия*. 2008; 17: 63–72.
- [80] Уекерманн Дж., Кремер М., Абдель-Хамид М. Шиммельманн Б.Г., Хебебранд Дж., Даум И. и др. Социальное познание при синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). *Neurosci. Biobehav. Ред*. 2010; 34: 734–743.
- [81] Тауринс Р., Швенк С., Вестервальд Э., Сакс М., Синячкин М., Фрайтаг С. СДВГ и аутизм: дифференциальный диагноз или совпадающие черты? Выборочный обзор. Обратите внимание на дефицитный гиперактивный расстройство. 2012 сентябрь; 4 (3): 115–39.

- [82] Гаргаро Б.А., Райнхарт Нью-Джерси, Брэдшоу Дж.Л., Тонг Б.Дж., Шеппард Д.М. Аутизм и СДВГ: как далеко мы зашли в дебатах о коморбидности? *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35: 1081–1098.
- [83] Роммельсе Н.Н., Гёртс Н.М., Франке Б., Буйтелеар Дж. К., Хартман, Калифорния. Обзор когнитивных эндофенотипов и эндофенотипов головного мозга, которые могут быть обычными при расстройстве аутистического спектра и расстройстве дефицита внимания / гиперактивности и способствовать поиску плейотропных генов. *Neurosci Biobehav Rev*.2011; 35: 1363–1396.
- [84] Rommelse NN, Franke B., Geurts HM, Hartman CA, Buitelaar JK. Общая наследственность синдрома дефицита внимания / гиперактивности и расстройства аутистического спектра. *Eur Детская подростковая психиатрия*. 2010; 19: 281–295.
- [85] Джонсон М.Х., Глига Т., Джонс Э., Чарман Т. Ежегодный обзор исследований: Развитие младенцев, аутизм и СДВГ - ранние пути к возникающим расстройствам. *Детская психическая психиатрия*. 2015 Март; 56 (3): 228–47.
- [86] Симонов Э., Пиклз А., Чарман Т., Чендлер С., Лукас Т., Бэрд Г. Психиатрические расстройства у детей с расстройствами аутистического спектра: распространенность, сопутствующие заболевания и связанные факторы в выборке, полученной из населения. *J Am Acad Детская подростковая психиатрия*. 2008; 47: 921–929.
- [87] Лейфер О.Т., Фолштейн С.Е., Бакалман С., Дэвис Н.О., Динь Э., Морган Дж. И др. Коморбидные психические расстройства у детей с аутизмом: развитие интервью и частота расстройств. *J Autism Dev Disord*. 2006; 36: 849–861.
- [88] де Бруин Э.И., Фердинанд Р.Ф., Мистер С., де Нийс П.Ф., Верхей Ф. Высокие показатели сопутствующих психических заболеваний при PDD-NOS. *J Autism Dev Disord*. 2007; 37: 877–886.
- [89] Кларк Т., Фихан С., Тинлайн С., Востанис П. Симптомы аутизма у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности. *Eur Детская подростковая психиатрия*. 1999; 8: 50–55.
- [90] Сантош П.Дж., Мийович А. Социальные нарушения при гиперкинетическом расстройстве - связь с психопатологией и факторами окружающей среды. *Eur Детская подростковая психиатрия*. 2004; 13: 141–150.
- [91] Маллиган А., Энни Р.Дж., О'Реган М., Чен В., Батлер Л. и др. Симптомы аутизма - синдром дефицита внимания / гиперактивности: семейная черта, которая коррелирует с поведением, неповиновением, речью и двигательными расстройствами. *J Autism Dev Disord*. 2009. 39: 197–209.
- [92] Gjevik E, Eldevik S, Fjaeran-Granum T., Sponheim E (2011) Kiddie-SADS выявляет высокие показатели расстройств DSM-IV у детей и подростков с расстройствами аутистического спектра. *J Autism Dev Disord*. 41: 761–769.
- [93] Рональд А., Симонов Э., Кунци Дж., Эшерсон П., Пломин Р. Доказательства перекрывающихся генетических влияний на поведение аутистов и СДВГ в выборке из сообщества близнецов. *Детская психическая психиатрия*. 2008 Май; 49 (5): 535–42.

- [94] Мэнди В., Чарман Т., Гилмор Дж., Скуз Д. К определению всеобъемлющего расстройства развития - не указано иное. *Autism Res.* 2011 Апрель; 4 (2): 121–31.
- [95] Рао П.А., Ланда Р.Дж. Связь между выраженностью поведенческого фенотипа и сопутствующими симптомами синдрома дефицита внимания и гиперактивности у детей с расстройствами аутистического спектра. *Аутизм.* 2013; 18: 272–280.
- [96] Рональд А., Эдельсон Л. Р., Ашерсон П., Саудино К. Дж.. Изучение взаимосвязи между аутистическими чертами характера и поведением с СДВГ в раннем детстве: результаты исследования двухлетних детей в сообществе. *J Abnorm Child Psychol.* 2010. 38: 185–196.
- [97] Мэнди В.П.Л., Скуз Д.Х. Обзор исследования: Какова связь между элементом социальной коммуникации аутизма и повторяющимися интересами, поведением и деятельностью? *J Детская психическая психиатрия.* 2008. 49 (8): 795–808.
- [98] Сикора Д.М., Вора П., Кури Д.Л., Розенберг Д. Симптомы синдрома дефицита внимания / гиперактивности, адаптивного функционирования и качества жизни у детей с расстройством аутистического спектра. *Педиатрия.* 2012; 130 (Приложение 2): S91 – S97.
- [99] Gadow KD, DeVincent CJ, Pomeroy J, Azizian A. Психиатрические симптомы у детей дошкольного возраста с PDD, клиника и сравнительные образцы. *J. Autism Dev. Disord.* 2004. 34: 379–393.
- [100] Йерис Б.Э., Уоллес Г.Л., Соколофф Д.Л., Шук Д.А., Джеймс Д.Д., Кенуорти Л. Симптомы синдрома дефицита внимания / гиперактивности - умеренные когнитивные способности и поведение у детей с расстройствами аутистического спектра. *Autism Res.* 2009; 2: 322–333.
- [101] Купер М., Мартин Дж., Лэнгли К., Хамшер М., Тапар А. Аутичные черты у детей с клиническими и когнитивными проблемами индекса СДВГ. *Eur Детская подростковая психиатрия.* 2014 Янв; 23 (1): 23–34.
- [102] Епископ Д.В., Бэрд Г. Отчет родителей и учителей о прагматических аспектах общения: Использование контрольного списка для общения детей в клинических условиях. *Dev. Med. Детский Neurol.* 2001; 43: 809–818.
- [103] Буйтелеар Дж. К., ван дер Вис М., Свааб-Барневельд Х., ван дер Гаг Р. Дж.. IQ вербальной памяти и работоспособности предсказывает теорию разума и способности распознавания эмоций у детей с расстройствами аутистического спектра и у детей психиатрического контроля. *J. Child Psychol. Психиатрия.* 1999; 40: 869–881.
- [104] Баркли Р.А., Дюпол Г.Дж., МакМюррей МБ. Комплексная оценка расстройства дефицита внимания с гиперактивностью и без нее в соответствии с критериями исследования. *J. Consult. Clin. Psychol.* 1990; 58: 775–789.
- [105] Кантвелл Д.П. Синдром дефицита внимания: обзор последних 10 лет. Варенье. Акад. Ребенок-подросток. *Психиатрия.* 1996; 35: 978–987.
- [106] Райерсен АМ, Константино Дж. Н., Фольк Х. Э., Тодд Р. Аутичные черты в выборке близнецов с СДВГ на популяционной основе. *J. Child Psychol. Психиатрия.* 2007. 48: 464–472.

- [107] Мартин Дж., Хамшер М.Л., О'Донован М.К., Раттер М., Тапар А. Факторная структура аутистических черт у детей с СДВГ. *J Autism Dev Disord.* 2014, январь; 44 (1): 204–15.
- [108] Кисер Д.П., Риверо О., Леш К.П. Ежегодный обзор исследований: (эпи) генетика нарушений нервного развития в эпоху полногеномного секвенирования - раскрытие темной материи. *J Детская психическая психиатрия.* 2015, 11 февраля. Doi: 10.1111 / jcpp.12392. [Epub перед печатью].
- [109] Картер М.Т., Шерер С.В. Расстройство аутистического спектра в генетической клинике: обзор. *Clin Genet.* 2013; 83: 399–407.
- [110] Озонов С., Янг Г.С., Картер А., Мессинджер Д., Йирмия Н., Цвайгенбаум Л. и др. Риск рецидива расстройств аутистического спектра: исследование консорциума по исследованию детей, братьев и сестер. *Педиатрия.* 2011; 128: e488 – e495.
- [111] Бейли А., Ле Кутер А., Готтесман И., Болтон П., Симонов Е., Юзда Е. и др. Аутизм как строго генетическое заболевание: данные исследования британских близнецов. *Psychol Med.* 1995. 25 (1): 63–77.
- [112] Абрахамс Б.С., Гешвинд Д.Х. Достижения в генетике аутизма: на пороге новой нейробиологии. *Nat. Преподобный Жене.* 2008. 9: 341–355.
- [113] Иосифов И., Ронемус М., Леви Д., Ван З., Хаккер И., Розенбаум Дж., Нарушения генов *De novo* у детей с аутичным спектром. *Нейрон.* 2012; 74: 285–99.
- [114] Лим Э.Т., Райчаудхури С., Сандерс С.Дж., Стивенс С., Сабо А., Макартур Д.Г., Редкие полные нокауты у людей: популяционное распределение и значительная роль в расстройствах аутистического спектра. *Нейрон.* 2013; 77: 235–42.
- [115] Neale BM, Kou Y, Liu L, Ma'ayan A, Samocha KE, Sabo A. Типы и частота экзонных мутаций *de novo* при расстройствах аутистического спектра. *Природа.* 2012; 485: 242–5.
- [116] О'Роак Б.Дж., Деризиотис П., Ли С., Вивес Л., Шварц Дж. Дж., Гирираджан С., Секвенирование экзона при спорадических расстройствах аутистического спектра позволяет выявить тяжелые мутации *de novo*. *Нат Жене.* 2011; 43: 585–9.
- [117] Сандерс SJ, Murtha MT, Gupta AR, Murdoch JD, Raubeson MJ, Willsey AJ. Мутации *de novo*, выявленные при секвенировании всего экзона, тесно связаны с аутизмом. *Природа.* 2012; 485: 237–41.
- [118] Пинто Д., Пагнамента А.Т., Кле Ли, Анни Р., Мерико Д. Реган Р. и др. Функциональное влияние глобального изменения числа редких копий при расстройстве аутистического спектра. *Природа.* 15 июля 2010 г. ; 466 (7304): 368–72.
- [119] Карайол Дж., Шелленберг Г.Д., Домброски Б., Амиег С., Генин Б., Фонтен К. и др. Стратегия подсчета очков, сочетающая статистику и функциональную геномику, подтверждает возможную роль обычных полигенных вариаций при аутизме. *Фронт Жене.* 2014 18 февраля; 5:33

- [120] Пинто Д., Делаби Э., Мерико Д., Барбоса М., Мериангас А., Клей Л. и др. Конвергенция генов и нарушение регуляции клеточных путей при расстройствах аутистического спектра. *Am J Hum Genet.* 2014 1 мая; 94 (5): 677–94.
- [121] Энни Р., Клей Л., Пинто Д., Реган Р., Конрой Дж., Магальяес Т. Р. и др. Сканирование всего генома на общие аллели, влияющие на риск аутизма. *Hum Mol Genet.* 15 октября 2010 г.; 19 (20): 4072–82.
- [122] Анни Р., Клей Л., Пинто Д., Алмейда Дж., Бакчелли Е., Бэрд Дж. и др. Отдельные общие варианты оказывают слабое влияние на риск расстройств аутистического спектра. *Hum Mol Genet.* 2012 г., 1 ноября; 21 (21): 4781–92.
- [123] Boeckers TM, Bockmann J, Kreutz MR, Gundelfinger ED. Белки ProSAP / Shank - семейство организующих молекул более высокого порядка постсинаптической плотности, играющих важную роль в неврологических заболеваниях человека. *J Neurochem.* 2002 июн; 81 (5): 903–10.
- [124] Südhof TC. Нейролигины и нейрексины связывают синаптическую функцию с когнитивными заболеваниями. *Природа.* 2008; 455: 903–911.
- [125] Эбрахими-Фахари Д., Сахин М. Аутизм и синапс: новые механизмы и методы лечения, основанные на механизмах. *Curr Opin Neurol.* 2015, 19 февраля [Epub перед печатью].
- [126] Вон Х., Ма У., Ким Э. Причины, механизмы и методы лечения расстройства аутистического спектра: Сосредоточьтесь на нейронных синапсах. *Front Mol Neurosci.* 2013 5 августа; 6:19.
- [127] Чанг Дж., Гилман С.Р., Чанг А.Х., Сандерс С.Дж., Виткуп Д. Связь генотипа с фенотипом при расстройствах аутистического спектра. *Nat Neurosci.* 2015 фев; 18 (2): 191–8.
- [128] Штейн Дж. Л., Парикшак Н. Н., Гешвинд Д. Х. Редкая наследственная разновидность аутизма: начало видеть лес и несколько деревьев. *Нейрон.* 2013; 77: 209–11.
- [129] Фараоне С. В., Перлис Р. Х., Дойл А. Э., Смоллер Дж. У., Горалник Дж. Дж., Холмгрен М. А. и др. Молекулярная генетика синдрома дефицита внимания / гиперактивности. *Биол Психиатрия.* 1 июня 2005 г.; 57 (11): 1313–23.
- [130] Акутагава-Мартинс Г.К., Салатино-Оливейра А., Килинг СС, Роде Л.А., Хутц М.Х. Генетика синдрома дефицита внимания / гиперактивности: текущие открытия и направления на будущее. *Эксперт Rev Neurother.* 2013 Апрель; 13 (4): 435–45.
- [131] Li Z, Chang SH, Zhang LY, Gao L, Wang J. Молекулярно-генетические исследования СДВГ и его генов-кандидатов: обзор. *Psychiatry Res.* 2014 30 сентября; 219 (1): 10–24.
- [132] Санчес-Мора С., Корман Б., Рамос-Кирога Дж., Эрвас А., Бош Р., Паломар Г. Оценка общих вариантов в 16 генах, участвующих в регуляции высвобождения нейротрансмиттеров при СДВГ. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013 июн; 23 (6): 426–35.
- [133] Рибасес М., Эрвас А., Рамос-Кирога Дж. А., Бош Р., Бьелса А., Гастаминза Х и др. Совместное исследование 10 генов, кодирующих нейротрофические факторы и их рецепторы, у взрослых и детей с синдромом дефицита внимания / гиперактивности. *Биол Психиатрия.* 15 мая 2008 г.; 63 (10): 935–45.

- [134] Poelmans G, Pauls DL, Buitelaar JK, Franke B. Результаты комплексного исследования ассоциации на уровне всего генома: Идентификация сети нервного развития для синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. *Am J Psychiatry*. 2011 Апрель; 168 (4): 365–77.
- [135] Nijmeijer JS, Hoekstra PJ, Minderaa RB, Buitelaar JK, Altink ME, Buschgens CJ, et al. Симптомы PDD при СДВГ, независимая семейная черта? *J Abnorm Child Psychol*. 2009. 37: 443–453.
- [136] Смолли С.Л., Кустанович В., Минасян С.Л., Стоун Дж.Л., Огди М.Н., Макгоф Дж. Дж. и др. Генетическая связь синдрома дефицита внимания / гиперактивности на хромосоме 16p13 в области, связанной с аутизмом. *Am J Hum Genet*. 2002 Октябрь; 71 (4): 959–63.
- [137] Райерсен А.М., Константино Дж. Н., Гриммер М., Мартин Н. Г., Тодд Р. Д.. Доказательства общих генетических влияний на самооценку СДВГ и симптомы аутизма у молодых взрослых австралийских близнецов. *Twin Res Hum Genet*. 2008; 11: 579–585.
- [138] Франке Б., Нил Б., Фараон С. Исследования ассоциации всего генома при СДВГ. *Hum Genet* 2009; 126: 13–50.
- [139] Константино Дж. Тодд РД. Черты аутизма в общей популяции: исследование близнецов. *Архивы общей психиатрии*. 2003. 60: 524–530.
- [140] ван Стейн Д. Д., Ричардс Дж. С., Эрлеманс А. М., де Руйтер С. В., ван Акен М. А., Франке Б. и др. Совместное возникновение симптомов расстройства аутистического спектра и синдрома дефицита внимания / гиперактивности у родителей детей с РАС или РАС с СДВГ. *Детская психическая психиатрия*. 2012 сентябрь; 53 (9): 954–63.
- [141] Гайзер И. Р., Фикс С., Уолдман И. Д.. Кандидатские генные исследования СДВГ: метааналитический обзор. *Hum Genet*. 2009; 126: 51–90.
- [142] Тома С., Эрвас А., Балманья Н., Сальгадо М., Маристани М., Вилелла Е. и др. Системы нейротрансмиттеров и нейротрофические факторы при аутизме: исследование ассоциации 37 генов предполагает участие DDC. *World J Biol Psychiatry*. 2013 сентябрь; 14 (7): 516–27.
- [143] Йонссон Л., Зеттергрэн А., Петтерссон Э., Хови Д., Анкарсетер Х., Вестберг Л. и др. Исследование ассоциации между аутистическими чертами и полиморфизмом у аутистов-кандидатов в регионах RELN, CNTNAP2, SHANK3 и CDH9 / 10. *Молочный аутизм*. 2014 16 декабря; 5 (1): 55.
- [144] Manor I, Eisenberg J, Tyano S, Sever Y, Cohen H, Ebstein RP и др. Семейное исследование полиморфизма промоторной области переносчика серотонина (5-HTTLPR) при синдроме дефицита внимания и гиперактивности. *Являюсь. J. Med. Genet*. 2001; 105: 91–95.
- [145] Кук Э. Х., Левенталь БЛ. Система серотонина при аутизме. *Curr. Opin. Педиатр*. 1996. 8: 348–354.
- [146] Freitag CM. Генетика аутистических расстройств и ее клиническое значение: обзор литературы. *Мол Психиатрия*. 2007 Янв; 12 (1): 2–22.

- [147] Фрейзер Т.В., Георгиадес С., Епископ С.Л., Хардан А.Ю. Поведенческие и когнитивные характеристики женщин и мужчин с аутизмом в коллекции Simons Simplex. J Am Acad Детская подростковая психиатрия. 2014 Март; 53 (3): 329–40.
- [148] Лай М., Ломбардо М.В., Аuyeунг Б., Чакрабартти Б., Барон-Коэн С. Половые / гендерные различия и аутизм: условия для будущих исследований. J Am Acad Детская подростковая психиатрия. 2015, январь; 54 (1): 11–24.
- [149] Newschaffer CJ, Croen LA, Daniels J, Giarelli E, Grether JK, Levy SE и др. Эпидемиология PAC. Annu Rev Public Health. 2007. 28: 235–58.
- [150] Ганизаде А. Ацетаминофен может опосредовать окислительный стресс и нейротоксичность при аутизме. Мед-гипотезы. 2012 Февраль; 78 (2): 351.
- [151] Хороший П. Спровоцировал ли ацетаминофен эпидемию аутизма? Альтернативная медицина, декабрь 2009 г.; 14 (4): 364–72.
- [152] Томпсон Дж. М., Уолди К. Э., Уолл С. Р., Мерфи Р., Митчелл Э. А.. Группа изучения азбуки. Связь между приемом парацетамола во время беременности и симптомами СДВГ, измеренная в возрасте от 7 до 11 лет. PLoS One. 2014 Сентябрь 24; 9 (9): e108210.
- [153] Бауэр А.З., Крибель Д. Пренатальное и перинатальное воздействие анальгетиков и аутизм: экологическая связь. Здоровье окружающей среды. 2013 9 мая; 12:41.
- [154] Теббенкамп А.Т., Уилли А.Дж., Стейт М.В., Сестан Н. Онтогенетический транскриптом человеческого мозга: последствия для нарушений развития нервной системы. Curr Opin Neurol. 2014 Апрель; 27 (2): 149–56.
- [155] Кисер Д.П., Риверо О., Леш К.П. Ежегодный обзор исследований: (эпи) генетика нарушений нервного развития в эпоху полногеномного секвенирования - раскрытие темной материи. J Детская психическая психиатрия. 2015, 11 февраля. Doi: 10.1111 / jcpp.12392. [Epub перед печатью].
- [156] Арнстен А.Ф., Рубиа К. Нейробиологические схемы, регулирующие внимание, когнитивный контроль, мотивацию и эмоции: нарушения психических расстройств, связанных с развитием нервной системы. Am Acad детской подростковой психиатрии. 2012 Апрель; 51 (4): 356–67.
- [157] Валера Е.М., Фараоне С.В., Мюррей К.Э., Сейдман Л.Дж. Метаанализ результатов структурной визуализации при синдроме дефицита внимания / гиперактивности. Биол Психиатрия. 2007; 61: 1361–1369.
- [158] Frodl T, Skokauskas N. Мета-анализ структурных МРТ-исследований у детей и взрослых с синдромом дефицита внимания и гиперактивности указывает на лечебные эффекты. Acta Psychiatr Scand. 2012; 125: 114–126.
- [159] Накао Т., Радуа Дж., Рубиа К., Матэ-Колс Д. Нарушения объема серого вещества при СДВГ: метаанализ на основе вокселей, изучающий влияние возраста и приема стимуляторов. Am J Psychiatry. 2011; 168: 1154–1163.

- [160] Courchesne E, Karns CM, Davis HR, Ziccardi R, Carper RA, Tigue ZD, et al. Необычные модели роста мозга в раннем возрасте у пациентов с аутичным расстройством: исследование МРТ. *Неврология*, 24 июля 2001 г. ; 57 (2): 245–54.
- [161] Wegiel J, Kuchna I, Nowicki K, Imaki H, Wegiel J, Marchi E, et al. Нейропатология аутизма: дефекты нейрогенеза и миграции нейронов, диспластические изменения. *Acta Neuropathol*. 2010 июн; 119 (6): 755–70.
- [162] Стоунер Р., Чоу М.Л., Бойл М.П., Санкин С.М., Мутон П.Р., Рой С. и др. Пятна дезорганизации неокортекса у детей с аутизмом. *N Engl J Med*. 2014 27 марта; 370 (13): 1209–19.
- [163] Брибер С., Нойфанг С., Брюнинг Н., Камп-Беккер И., Ремшмидт Х., Херпертц-Дальманн Б. и др. Структурные аномалии головного мозга у подростков с расстройством аутистического спектра и пациентов с синдромом дефицита внимания / гиперактивности. *Детская психическая психиатрия*. 2007. 48: 1251–1258.
- [164] Рэй С., Миллер М., Каралунас С., Робертсон С., Грейсон Д.С., Кэри Р.П. и др. Структурная и функциональная взаимосвязь человеческого мозга при расстройствах аутистического спектра и расстройстве дефицита внимания / гиперактивности: обширное исследование клубной организации. *Hum Brain Mapp*. 2014 декабрь; 35 (12): 6032–48.
- [165] Джонсон К.А., Робертсон И.Х., Келли С.П., Силк Т.Дж., Барри Э., Дайбхис А. и др. Диссоциация детей с СДВГ и высокофункциональным аутизмом на задачу устойчивого внимания. *Нейропсихология*. 2007 г., 11 июня; 45 (10): 2234–45.
- [166] О'Дуайер Л., Таннер С., ван Донген Е.В., Гревен К.Ю., Бралтен Дж., Цвиерс М.П. и др. Объемные корреляторы головного мозга симптомов расстройства аутистического спектра при синдроме дефицита внимания / гиперактивности. *PLoS One*. 2014 30 июня; 9 (6): e101130.
- [167] Геуртс Х.М., Риддеринхоф К.Р., Шолте Х.С. Связь между серым веществом и чертами РАС и СДВГ у типичных взрослых. *J Autism Dev Disord*. 2013; 43: 1630–1641.
- [168] Пурпер-Уакил Д., Рамоз Н., Лепаньол-Бестель А.М., Горвуд П., Симонно М. Нейробиология синдрома дефицита внимания / гиперактивности. *Pediatr Res*. 2011 май; 69 (5 п. 2): 69R – 76R.
- [169] Синциг Дж., Лемкуль Г. Что мы знаем о серотонинергической генетической гетерогенности при дефиците внимания / гиперактивности и аутичных расстройствах? *Психопатология*. 2007. 40 (5): 329–37.
- [170] Эсса М.М., Брейди Н., Виджаян К.Р., Субаш С., Гийемин Г.Дж. Эксайтотоксичность в патогенезе аутизма. *Neurotox Res*. 2013 Май; 23 (4): 393–400.
- [171] Пуркаяста П., Малапати А., Йогешвари П., Шрирам Д. Обзор пути ГАМК / глутамата для терапевтического вмешательства при РАС и СДВГ. *Curr Med Chem*. 2015 Февраль 9. [Epub перед печатью].

- [172] Фанелли Ф., Марино Р., Келлер Ф. Сосредоточение внимания на взаимодействиях между ГАМКергической системой и нейростероидами при нарушениях нервного развития. *Curr Pharm Des.* 2013. 19 (36): 6491–8.
- [173] Карраскоса-Ромеро М.С., Суэла Дж., Альфаро-Понсе Б., Чепильо-Болуда А.Дж. Связанный с X-хромосомой ихтиоз, связанный с эпилепсией, гиперактивностью, аутизмом и умственной отсталостью из-за микроделеции Xp22.31. *Rev Neurol.* 2012 16 февраля; 54 (4): 241–8.
- [174] Струос Р.Д., Спивак Б., Йоран-Хегеш Р., Мааян Р., Авербух Е., Котлер М. и др. Анализ уровней нейростероидов при синдроме дефицита внимания и гиперактивности. *Int J Нейропсихофармакол.* 2001 сентябрь; 4 (3): 259–64.
- [175] Дэвис Н.О., Коллинз Ш. Лечение сопутствующего синдрома дефицита внимания / гиперактивности и расстройства аутистического спектра. *Нейротерапия.* 2013; 9: 518–530.
- [176] Синциг Дж., Уолтер Д., Допфнер М. Расстройство дефицита внимания / гиперактивности у детей и подростков с расстройством аутистического спектра: симптом или синдром? *J Расстройство внимания.* 2009 Сен; 13 (2): 117–26.
- [177] Грзадзински Р., Ди Мартино А., Брэди Е., Майрена М.А., О'Нил М., Петкова Е. и др. Изучение аутистических черт у детей с СДВГ: распространяется ли спектр аутизма на СДВГ? *J Autism Dev Disord.* 2011 Сен; 41 (9): 1178–91.
- [178] Ларссон Х., Анкарсатер Х., Равстам М., Чанг З., Лихтенштейн П. Детское расстройство с дефицитом внимания и гиперактивностью как крайность постоянной черты: количественное генетическое исследование 8 500 пар близнецов. *Журнал детской психологии и психиатрии.* 2011; 53 (1): 73–80.
- [179] Леви Ф., Хэй Д.А., МакСтивен М., Вуд С., Уолдман И. Расстройство дефицита внимания с гиперактивностью: категория или континуум? Генетический анализ крупномасштабного исследования близнецов. *J Am Acad Детская подростковая психиатрия.* 1997 июн; 36 (6): 737–44.
- [180] Аншель К.М., Полачек С., МакМахон М., Дайгерт К., Спенсли Л., Дайгерт Л. и др. Сопутствующие СДВГ и тревога влияют на эффективность группового вмешательства в отношении социальных навыков у детей с расстройствами аутистического спектра. *J Dev Behav Pediatr.* 2011. 32: 439–446.
- [181] Научно-исследовательские подразделения по детской психофармакологии (RUPP) Сеть аутизма. Рандомизированное контролируемое перекрестное испытание метилфенидата при распространенных психических расстройствах с гиперактивностью. *Arch Gen Psychiatry.* 2005. 62: 1266–1274.
- [182] Мюррей М.Дж. Синдром дефицита внимания / гиперактивности в контексте расстройств аутистического спектра. *Curr Psychiatry Rep.* Октябрь 2010; 12 (5): 382–8.
- [183] МакКоначи Х., Диггл Т. Родитель внедрил раннее вмешательство для маленьких детей с расстройством аутистического спектра: систематический обзор. *J Eval Clin Pract.* 2007 фев; 13 (1): 120–9.

- [184] Freitag CM. Эмпирически обоснованные программы раннего вмешательства для детей с аутичными расстройствами - выборочный обзор литературы. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* 2010. 38: 247-256.
- [185] Оспина М.Б., Кребс С.Дж., Кларк Б., Карханех М., Хартлинг Л., Тьосволд Л. и др. Поведенческие и развивающие вмешательства при расстройстве аутистического спектра: клинический систематический обзор. *PLoS One.* 2008; 3: e3755.
- [186] White SW, Keonig K, Scahill L. Развитие социальных навыков у детей с расстройствами аутистического спектра: обзор интервенционных исследований. *J Autism Dev Disord.* 2007; 37: 1858-1868.
- [187] Касари Ч., Ротерам-Фуллер Э., Локк Дж., Гульсруд А. Установление связи: рандомизированное контролируемое испытание социальных навыков в школе для детей с расстройствами аутистического спектра. *J Детская психическая психиатрия.* 2012; 53: 431-439.
- [188] Лланеза, округ Колумбия, ДеЛюк С.В., Батиста М., Кроули Д.Н., Христодулу К.В., Фрай, Калифорния. Коммуникация, вмешательства и научные достижения в области аутизма: комментарий. *Physiol Behav.* 2010, 1 июня; 100 (3): 268-76.
- [189] Хаулин П. Эффективность вмешательств для детей с аутизмом. *J Neural Transm.* 2005; Supp 101-119.
- [190] Стребё О.Дж., Скуг М., Дамм Д., Томсен РН, Симонсен Э., Глууд С. Тренинг социальных навыков при синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) у детей в возрасте от 5 до 18 лет. Кокрановская база данных *Syst Rev.* 2011, 7 декабря; (12): CD008223.
- [191] Ван дер Оорд, Принс П.Дж., Остерлан Дж., Эммелькамп П.М. Эффективность метилфенидата, психосоциального лечения и их комбинации у детей школьного возраста с СДВГ: метаанализ. *Clin Psychol Rev.* Июнь 2008; 28 (5): 783-800.
- [192] Кодиш И., Рокхилл К.М., Уэбб С.Дж. РАС: психофармакологические методы лечения и нейрофизиологические основы. *Curr Top Behav Neurosci.* 2014; 21: 257-75.
- [193] Аман М.Г., фермер Калифорния, Холлуэй Дж., Арнольд Л.Э. Лечение невнимательности, гиперактивности и импульсивности при расстройствах аутистического спектра. *Клиника детской подростковой психиатрии N Am.* Октябрь 2008 г., 17 (4): 713-38.
- [194] Viscidi EW, Triche EW, Pescosolido MF, McLean RL, Joseph RM, Spence SJ и др. Клиническая характеристика детей с расстройством аутистического спектра и сопутствующей эпилепсией. *PLoS One.* 4 июля 2013 г. ; 8 (7): e67797.
- [195] Джоведи С., Корради А., Фассио А., Бенфенати Ф. Вовлечение синаптических генов в патогенез расстройств аутистического спектра: случай синапсинов. *Фронт Педиатр.* 2014 4 сентября; 2:94.
- [196] Канадзава О. Переоценка аномальных результатов ЭЭГ у детей с СДВГ: о связи между СДВГ и эпилептиформными разрядами. *Эпилепсия.* 2014 Dec; 41: 251-6.

- [197] Тухман Р.Ф., Рапин И. Регресс в общих расстройствах развития: судороги и электроэнцефалограмма тройничного нерва коррелируют. Педиатрия. 1997. 99: 560–6.
- [198] Dalsgaard S, Nielsen HS, Simonsen M. Пятикратное увеличение национальных показателей распространенности лекарств от синдрома дефицита внимания / гиперактивности для детей и подростков с расстройством аутистического спектра, синдромом дефицита внимания / гиперактивности и другими психическими расстройствами: А Датское исследование на основе регистров. J Детский подростковый психофармакол. 2013 Сен; 23 (7): 432–9.
- [199] Рубиа К., Алегррия А.А., Кубилло А.И., Смит А.Б., Браммер М.Дж., Радуа Дж. Влияние стимуляторов на функцию мозга при синдроме дефицита внимания / гиперактивности: систематический обзор и метаанализ. Биол Психиатрия. 2014 15 октября; 76 (8): 616–28.
- [200] Аман М.Г., Арнольд Л.Е., Рамадан И., Уитвер А., Линдси Р., Макдугл С.Дж. и др. Рандомизированное контролируемое перекрестное испытание метилфенидата при распространенных психических расстройствах с гиперактивностью. Arch Gen Psychiatry. 2005. 62: 1266–1274.
- [201] Махаджан Р., Бернал М.П., Панцер Р., Уитакер А., Робертс В., Ханден Б. и др. Пути клинической практики для оценки и выбора лекарств при симптомах синдрома дефицита внимания / гиперактивности при расстройствах аутистического спектра. Педиатрия. 2012; 130 (Приложение 2): S125 – S138.
- [202] Наджиб Дж. Профиль эффективности и безопасности лиздексамфетамина димезилата, пролекарства d-амфетамина, для лечения синдрома дефицита внимания / гиперактивности у детей и взрослых. Clin Ther. 2009 Янв; 31 (1): 142–76.
- [203] Арнольд Л.Е., Аман М.Г., Кук А.М., Витвер А.Н., Холл К.Л., Томпсон С., Рамадан Ю. Атомоксетин для лечения гиперактивности при расстройствах аутистического спектра: плацебо-контролируемое перекрестное пилотное испытание. J Am Acad Детская подростковая психиатрия. 2006. 45: 1196–1205.
- [204] Ханвелла Р., Сенанаяке М., де Сильва В. Сравнительная эффективность и приемлемость метилфенидата и атомоксетина в лечении синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей и подростков: метаанализ. BMC Psychiatry. 2011; 11: 176.
- [205] Коннор Д.Ф., Рубин Дж. Гуанфацин пролонгированного действия при лечении синдрома дефицита внимания и гиперактивности у детей и подростков. Наркотики сегодня (Barc). 2010; 46: 299–314.
- [206] Поузи Д.И., Пунтни Д.И., Сашер Т.М., Кем Д.Л., Макдугл Сиджей. Лечение гуанфацином гиперактивности и невнимательности при распространенных нарушениях развития: ретроспективный анализ 80 случаев. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2004. 14: 233–241.
- [207] Скахилл Л., Аман М.Г., Макдугл С.Дж., Маккракен Д.Т., Тирни Э., Дзиура Дж. И др. Предполагаемое открытое испытание гуанфацина у детей с распространенными нарушениями развития. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2006; 16: 589–598.
- [208] Уильямс К., Уиллер Д.М., Силов Н., Хазелл П. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) при расстройствах аутистического спектра (РАС). Кокрановская база данных Syst Rev. 2013; (8).

- [209] Николсон Р., Крейвен-Тасс Б., Смит Дж. Проспективное открытое испытание галантамина при аутическом расстройстве. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006; 16: 621–9.
- [210] Кинг Б.Х., Райт Д., Ханден Б.Л., Сикич Л., Циммерман А.В., МакМахон В. и др. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование применения гидрохлорида амантадина в лечении детей с аутичным расстройством. *J Am Acad Детская подростковая психиатрия*. 2001; 40 (6): 658–665.
- [211] Аман М.Г., Лэнгуорси К.С.. Фармакотерапия гиперактивности у детей с аутизмом и другими распространенными нарушениями развития. *J Autism Dev Disord*. 2000. 30 (5): 451–459.
- [212] Фрай Р.Э., Россиньол Д.А. Лечение биомедицинских аномалий, связанных с расстройством аутистического спектра. *Фронт Педиатр*. 2014 27 июня; 2:66.
- [213] Rossignol DA. Новые и новые методы лечения расстройств аутистического спектра: систематический обзор. *Энн Клинической психиатрии*. 2009. 21: 213–36.
- [214] Адамс Дж. Б., Холлоуэй С. Пилотное исследование поливитаминов / минеральных добавок в умеренных дозах для детей с расстройством аутистического спектра. *J Altern Complement Med*. 2004; 10: 1033–9.
- [215] Adams JB, Audhya T., McDonough-Means S, Rubin RA, Quig D, Geis E, et al. Влияние витаминно-минеральной добавки на детей и взрослых с аутизмом. *BMC Pediatr*. 2011; 11: 111. DOI: 10.1186 / 1471-2431-11-111.
- [216] Долске М.С., Споллен Дж., Маккей С., Ланкашир Э., Толберт Л. Предварительное испытание аскорбиновой кислоты в качестве дополнительной терапии аутизма. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1993; 17: 765–74.
- [217] Накано К., Нода Н., Тачикава Э., Урано МАН, Такадзава М., Накаяма Т. и др. Предварительное исследование терапии метилкобаламином при аутизме. *J Tokyo Womens Med Univ*. 2005; 75: 64–9.
- [218] Джеймс С.Дж., Мельник С., Фукс Дж., Рид Т., Джерниган С., Павлив О. и др. Эффективность лечения метилкобаламином и фолиевой кислотой на окислительно-восстановительный статус глутатиона у детей с аутизмом. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89: 425–30.
- [219] Фрай Р.Э., Мельник С., Фукс Г., Рид Т., Джерниган С., Павлив О. и др. Эффективность лечения метилкобаламином и фолиевой кислотой в отношении адаптивного поведения у детей с аутизмом связана с окислительно-восстановительным статусом глутатиона. *Лечение аутизма*. 2013; 609705.
- [220] Ганизаде А., Дерахшан Н. N-ацетилцистеин для лечения аутизма, отчет о случае. *J Res Med Sci*. 2012; 17: 985–7.
- [221] Хардан А.Ю., Фунг Л.К., Либов Р.А., Обуханыч Т.В., Наир С., Герценберг Л.А. и др. Рандомизированное контролируемое пилотное исследование перорального приема N-ацетилцистеина у детей с аутизмом. *Биологическая психиатрия*. 2012; 71: 956–6.

- [222] Ганизаде А., Могими-Сарани Э. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое испытание N-ацетилцистеина, добавленного к рисперидону для лечения аутистических расстройств. *BMC Psychiatry*. 2013; 13: 196.
- [223] Гвоздякова А., Кухарская Ю., Остатникова Д., Бабинская К., Накладаль Д., Кран ФЛ. Убихинол улучшает симптомы у детей с аутизмом. *Oxid Med Cell Longev*. 2014; 798957.
- [224] Chez MG, Buchanan CP, Aimonovitch MC, Becker M, Schaefer K, Black C. и др. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование приема добавок L-карнозина у детей с расстройствами аутистического спектра. *J Child Neurol*. 2002; 17: 833–7.
- [225] Янссен К.И., Килиан А.Дж. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ДЦПНЖК) от генеза к старению: влияние ДЦПНЖК на развитие нервной системы, старение и нейродегенерацию. *Prog Lipid Res*. 2014 Янв; 53: 1–17.
- [226] Тамиджи Дж., Кроуфорд Д.А. Нейробиология липидного обмена при расстройствах аутистического спектра. *Нейросигналы*. 2010. 18 (2): 98–112.
- [227] Ричардсон А.Дж. Обзор: жирные кислоты омега-3 вызывают небольшое улучшение симптомов СДВГ у детей по сравнению с плацебо. Психическое здоровье, основанное на очевидных доказательствах. 2012 Май; 15 (2): 46. DOI: 10.1136 / ebmental-2011.
- [228] Джеймс С., Монтгомери П., Уильямс К. (2011) Добавление омега-3 жирных кислот при расстройствах аутистического спектра (РАС). Кокрановская база данных *Syst Rev* CD007992.
- [229] Парих В., Сент-Питерс М., Блейкли Р.Д., Сартер М. Пресинаптический транспортер холина накладывает ограничения на устойчивое высвобождение кортикального ацетилхолина и внимание. *J Neurosci*. 2013 6 февраля; 33 (6): 2326–37.
- [230] Инглиш Б.А., Хан М.К., Гизер И.Р., Мазей-Робисон М., Стил А., Курник Д.М. и др. Вариации гена транспортера холина связаны с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью. *J Neurodev Disord*. 2009; 1: 252–263.
- [231] Обейд Р. Метаболическое бремя дефицита доноров метила с акцентом на путь бетаин-гомоцистеин-метилтрансферазы. *Питательные вещества*. 2013 сентября 9; 5 (9): 3481–95.
- [232] Харрис Дж. К., Картер К. С.. Терапевтические вмешательства с окситоцином: текущее состояние и проблемы. *J Am Acad Детская подростковая психиатрия*. 2013; 52 (10): 998–1000.
- [233] Малоу Б., Адкинс К.В., МакГрю С.Г., Ван Л., Голдман С.Е., Фоукс Д. и др. Мелатонин для сна у детей с аутизмом: контролируемое исследование дозы, переносимости и результатов. *J Autism Dev Disord*. 2012. 42 (8): 1729–1737.