

Эффективность церебролизина при расстройствах аутистического спектра

А.С. ЧУТКО^{1*}, Е.А. ЯКОВЕНКО¹, С.Ю. СУРУШКИНА¹, Е.М. КРЮКОВА², С.В. ПАЛЯЕВА²

¹Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН, Санкт-Петербург, Россия; ²Оренбургская областная клиническая психиатрическая больница №1, Оренбург, Россия

Цель исследования. Оценка клинических и нейрофизиологических изменений, возникающих у детей с разными вариантами расстройств аутистического спектра в процессе лечения церебролизином. **Материал и методы.** Наблюдали 43 детей в возрасте 4—6 лет с расстройством аутистического спектра. Для оценки степени выраженности аутизма использовали количественную шкалу оценки выраженности детского аутизма (Childhood Autism Rating Scale — CARS). Провели сравнительный анализ клинической картины заболевания и данных электроэнцефалографии при эндогенном и экзогенном (органическом) варианте аутизма. **Результаты и обсуждение.** У детей с экзогенным (органическим) аутизмом была выявлена меньшая степень выраженности аутистической симптоматики по шкале CARS и большая степень функциональной незрелости коры головного мозга по данным электроэнцефалографического исследования по сравнению с эндогенным аутизмом. После лечения церебролизином улучшение состояния было отмечено у 27 (62,8%) детей, в том числе у 13 (56,5%) детей в подгруппе с эндогенным аутизмом и у 14 (70,0%) в подгруппе с органическим аутизмом. Оценка состояния с помощью шкалы CARS показала более выраженное улучшение в подгруппе детей с органическим аутизмом.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, лечение, церебролизин.

The efficacy of cerebrolisin in the treatment of autism spectrum disorders

L.S. CHUTKO, E.A. YAKOVENKO, S.YU. SURUSHKINA, E.M. KRYUKOVA, S.V. PALAIEVA

Bekhtereva Human Brain Research Institute, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia; Orenburg Regional Clinical Psychiatric Hospital №1, Orenburg, Russia

Objective. To evaluate clinical and neurophysiological changes in children with different variants of autism spectrum disorders during treatment with cerebrolisin. **Material and methods.** Forty-three children with autism spectrum disorders, aged 4—6 years, were included in the study. To assess the degree of autism, the quantitative scale of assessing the severity of child autism CARS («Childhood Autism Rating Scale») was used. A comparative analysis of the clinical picture of disease and data of the electroencephalographic examination in endogenous and exogenous (organic) variant of autism was made. **Results and conclusion.** In children with exogenous (organic) autism, the lower scores of autistic symptom on the CARS and a greater degree of functional immaturity of the cerebral cortex, according to electroencephalographic results, were found compared to children with endogenous autism. After treatment with cerebrolisin, 27 children (62.8%) showed signs of improvement. An improvement was noted in 13 children in with endogenous autism (56.5%) and in 14 children with organic autism (70.0%). CARS scores showed a more pronounced decrease in this indicator in a subgroup of children with organic autism.

Keywords: autism spectrum disorders, treatment, cerebrolisin.

Расстройства аутистического спектра (РАС) представляют собой группу дезинтегративных нарушений психического развития, характеризующихся отсутствием способности к социальному взаимодействию, коммуникации, стереотипностью поведения, приводящих к социальной дезадаптации. По современным эпидемиологическим данным, распространенность РАС составляет около 1% в детской популяции [1—3]. Соотношение частоты аутистических расстройств у мальчиков и девочек составляет 4:1 [4].

На сегодняшний день общепризнанной концепции этиологии РАС в мире не существует, но предполагают, что в этиологии и патогенезе этого расстройства большую роль играют генетические факторы. Так, Л. Каннер еще в 1943 г. [5] заявил о наследственной природе аутизма на основе наблюдений членов семей детей с аутизмом, которые также имели аутистические черты. S. Sandin и соавт. [6]

показали, что наличие родного брата или сестры с РАС увеличивает риск возникновения этого расстройства более чем в 10 раз; единокровного или единоутробного брата или сестры с аутизмом — более чем в 3 раза; двоюродного брата или сестры — в 2 раза.

В соответствии с генетическими гипотезами РАС рассматриваются как результат структурных изменений генома на различных уровнях: нуклеотидные замены в генах, изменение числа копий генов, изменение количества хромосом в отдельных клетках [4]. Предполагают также, что важным фактором, увеличивающим риск развития аутизма, является возраст родителей. Популяционный анализ, проведенный А. Reichenberg и соавт. [7], показал, что немолодой возраст отца оказывает значительное влияние на вероятность развития РАС у детей: риск рождения ребенка с РАС у отцов старше 40 лет в 5,75 раза больше, чем у отцов младше 30 лет. Существенное влияние на раз-

витие РАС оказывает и перинатальная патология. Так, низкое значение оценки состояния новорожденного по шкале Апгар (менее 7 баллов) может являться предиктором возникновением РАС [8]. Кроме того, повышенный риск развития РАС связан с преждевременным рождением (раньше 35-й недели) и гипоксией плода [9, 10]. По данным В.Е. Кагана [11], частота выявления органической неврологической симптоматики у детей с аутизмом колеблется от 50 до 84%.

Аутизм характеризуется наличием «триады» нарушений: 1) недостатком социального взаимодействия (отрешенность, отторжение, скудность зрительного контакта, отсутствие адекватных реакций на эмоции других людей); 2) недостатком взаимной коммуникации; 3) стереотипными регрессивными формами поведения [4]. К этому расстройству может быть применима теория «понимание чужого сознания» (theory of mind) [12], подразумевающая способность делать выводы о психическом состоянии другого индивидуума, которое является причиной его действий.

Речеупорядоченная и экспрессивная речь при РАС развивается с задержкой [4]. В раннем детстве отсутствует жестикуляция, гуление и лепет бедные. В экспрессивной речи первые слова (в форме эхололий, повторов последних и первых слогов слов) появляются на 2–4-м году жизни. Больные произносят их напевно, то четко, то смазано. Словарный запас пополняется медленно, после 3–5 лет отмечаются короткие фразы-штампы, преобладает эгоцентрическая речь.

Характерным симптомом аутизма является также нарушение координации движений. Так, S. Berkeley и соавт. [13] и S. Cassidy и соавт. [14] отметили частые проявления при данной патологии диспраксии. Ч. Ньюкиктен [15] писал, что многие аутисты испытывают трудности при обращении с предметами и инструментами. С. Gillberg [16] предложил концепцию DAMP (дефицит внимания, моторного контроля, восприятия), соединяющую патогенетические звенья, играющие роль в развитии ряда расстройств, в том числе и РАС. Дефицит внимания в таких случаях сочетается с нарушениями координации движений.

Комплексное использование медикаментозных и немедикаментозных методов лечения (дефектологическая, психологическая, педагогическая, нейропсихологическая коррекция, психотерапевтическая, социальная работа с пациентом и его семьей) является одним из основополагающих принципов курации аутистических расстройств у детей [4].

Наличие когнитивных нарушений при РАС приводит к необходимости использования ноотропных препаратов. В исследованиях, выполненных М.Г. Радзивилл и В.М. Башиной [17], был показан положительный эффект применения церебролизина в коррекции поведенческих расстройств и когнитивной дисфункции у детей с аутизмом.

Цель настоящего исследования — оценка клинических и нейрофизиологических изменений, возникающих у детей с разными вариантами РАС на фоне приема препарата церебролизин.

Материал и методы

Под наблюдением находились 43 ребенка с РАС в возрасте 4–6 лет (средний — $4,10 \pm 1,6$ года): 36 мальчиков и 7 девочек.

Диагностику РАС осуществляли на основании критериев МКБ-10, в соответствии с которыми состояние пациента можно было расценить как детский аутизм (F84.0.)

Из исследования исключались дети с синдромом Аспергера, синдромом Ретта, психотическими расстройствами, наследственными синдромальными формами умственной отсталости, эпилепсией, тяжелой соматической патологией, снижением слуха.

В период исследования и за 3 мес до включения в него пациенты не получали лекарственных препаратов, действующих на ЦНС.

Во время первого визита (день 0) для оценки и объективизации степени выраженности аутизма была использована количественная шкала оценки выраженности детского аутизма (Childhood Autism Rating Scale — CARS).

Всем детям проводилось электроэнцефалографическое исследование (ЭЭГ). Регистрация ЭЭГ производилась с 19 электродов, расположенных на поверхности головы в соответствии с международной системой 10–20, в состоянии покоя с закрытыми и с открытыми глазами (по 3 мин). С целью контроля над движениями глаз выполнялась запись электроокулограммы (ЭОГ). Рутинный анализ кривой состоял в оценке общего функционального состояния головного мозга, региональных изменений ЭЭГ и локализации патологических изменений, наличия/отсутствия эпилептиформных и пароксизмальных изменений, оценке соответствия уровня созревания электрогенеза возрастной норме.

Абсолютная мощность ЭЭГ рассчитывалась до и после проведенного лечения в θ - (4–7 Гц), α_1 - (7–14 Гц), β_1 - (14–20 Гц), β_2 -диапазонах (20–30 Гц) при закрытых глазах. Для анализа количественной ЭЭГ брали отрезки длительностью не менее 15 с.

Перед вычислением спектров ЭЭГ производили предварительную обработку кривой с помощью пакета программ WinEEG, в ходе которой устранялись артефакты. Участки кривой, которые отклонялись от изолинии больше чем 150 мкВ, интервал перед/после 200 мс, медленные волны частотой 0–1 кол/с и амплитудой более 50 мкВ не анализировались. Спектры ЭЭГ вычислялись следующим образом: весь интервал записи ЭЭГ разбивали на отрезки равной длины. Длина отрезка, представляющего собой длительность эпохи анализа, равнялась 4 с. Было установлено 50% перекрытие, каждая следующая эпоха (начиная со второй) выделяла отрезок записи ЭЭГ, сдвинутый относительно предыдущей эпохи на половину ее длины. После разделения интервала записи ЭЭГ на отрезки (эпохи анализа), вычисления для каждого канала выполнялись отдельно.

Всем детям вводили препарат церебролизин (15 инъекций по 2,0 мл через день внутримышечно). Другой терапии за этот период пациенты не получали.

Оценку эффективности лечения с помощью шкалы CARS проводили после окончания курса (на 30-е сутки от начала лечения — 2-й визит) и спустя 30 сут после окончания курса (60-е сутки от начала терапии — 3-й визит). Кроме того, во время 3-го визита проводилась повторная запись ЭЭГ.

Статистическую обработку результатов осуществляли с применением пакета программ Statistica 8.0. Достоверность различий оценивали методами вариационной статистики с использованием критерия Манна–Уитни для независимых выборок и критерия Вилкоксона для пар-

Таблица 1. Клинико-психологические показатели у детей с разными вариантами аутизма до и после лечения церебролизином

Показатель CARS	Лечение		
	1-й визит	2-й визит	3-й визит
1-я группа (n=23)	43,2±11,5	40,6±14,3	37,2±12,7*
2-я группа (n=20)	38,6±9,8*	34,3±9,2**	31,5±7,4**

Примечание. * — достоверность различий по сравнению с 1-й группой на уровне $p < 0,05$ (критерий Манна—Уитни); * — достоверность различий по сравнению с соответствующим показателем до лечения $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона); ** — достоверность различий по сравнению с соответствующим показателем до лечения на уровне $p < 0,01$ (критерий Вилкоксона).

ных случаев непараметрических распределений. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения. Статистический анализ данных ЭЭГ проводили с помощью двухфакторного дисперсионного анализа для повторных измерений с факторами: номер пробы (до и после лечения; число уровней 2) и локализация электродов (число уровней 19). Различия считались достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты

По анализу анамнестических данных (наличие патологии перинатального периода) пациенты по классификации аутистических расстройств А.С. Тиганова и В.М. Башиной (цит. по [4]) были условно разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 23 (53,5%) ребенка, 19 мальчиков и 4 девочки, с детским аутизмом эндогенным, во 2-ю группу — 20 (46,5%) детей, 17 мальчиков и 3 девочки, с детским аутизмом экзогенным, связанным с органическим поражением ЦНС. Оценка выраженности расстройства по шкале CARS свидетельствовала о большей величине этого показателя в 1-й группе (табл. 1).

При визуальном анализе ЭЭГ у всех детей в исследуемых группах не регистрировалось эпилептиформной активности, пароксизмальных изменений, а также грубых очаговых изменений биопотенциалов.

У 15 (65,2%) детей в 1-й группе при закрытых глазах регистрировался нерегулярный α -ритм в затылочных отведениях, у 7 (30,4%) пациентов — группы α -волн в затылочных отведениях, у 1 пациента — легкие признаки задержки электрогенеза. Доминирующим ритмом являлась α -подобная θ -активность, регистрировались одиночные α -волны. В затылочных отведениях у 20 (87%) пациентов наблюдалось наличие полифазных потенциалов, заостренных волн.

Во 2-й группе при закрытых глазах у 9 (45,0%) детей наблюдался нерегулярный α -ритм в затылочных отведениях обоих полушарий, у 5 (25%) детей основной ритм представлен нерегулярными группами α -волн в затылочных отведениях обоих полушарий, еще у 5 (25%) пациентов отмечалась задержка электрогенеза, доминирующей являлась θ -активность. У 17 (85,0%) пациентов в фоновой ЭЭГ в затылочных отведениях обоих полушарий субдоминировала θ -активность. У 7 (35,0%) детей регистрировалось наличие полифазных потенциалов, заостренных волн.

При повторном обследовании после окончания курса лечения признаки улучшения были зарегистрированы у 27 (62,8%) детей. Положительной динамики не выявили у 16 (37,2%) пациентов. После курса лечения родители отмечали увеличение речевой активности. По их словам,

дети стали лучше понимать обращенную речь, чаще прибегать к жестам, улучшился зрительный контакт.

Клиническое улучшение (по словам родителей) отмечено у 13 (56,5%) детей в 1-й группе и у 14 (70,0%) детей во 2-й группе. Оценка состояния с помощью шкалы CARS показала снижение данного показателя в обеих группах, более выраженное во 2-й группе (см. табл. 1).

Катамнестическое обследование (на 60-е сутки) показало, что полученные клинические результаты не ухудшались у абсолютного большинства детей с зарегистрированным ранее улучшением, при этом следует отметить достоверное улучшение показателей CARS (табл. 2). Часть детей стали чаще использовать речь для общения. Большая степень улучшения также была достигнута во 2-й группе.

У 16 (37,8%) пациентов в середине курса терапии наблюдалось умеренное увеличение гиперактивности. Подобная симптоматика была отмечена родителями при 2-м визите (30-е сутки). Данные изменения отмечались у 7 (30,4%) детей в 1-й группе и 9 (45,0%) детей во 2-й группе. Вскоре после окончания курса проявления гиперактивности уменьшились, и на 3-м визите (60-е сутки) этот побочный эффект был зарегистрирован только у 10 (23,3%) пациентов: 4 (17,3%) пациента в 1-й группе и 6 (30,0%) — во 2-й группе. Проявления гиперактивности на фоне лечения были отмечены у детей с более выраженным улучшением речевого развития.

При повторной ЭЭГ в 1-й группе после лечения визуальный анализ показал, что у 13 (56,5%) пациентов увеличилось количество сгруппированных α -волн, уменьшилось количество θ -волн в затылочных отведениях обоих полушарий.

Проведенный статистический анализ данных абсолютной мощности ЭЭГ при закрытых глазах до и после лечения выявил, что в 1-й группе увеличение мощности волн α -диапазона в затылочно-теменных отведениях левого полушария (О1, Р3) и уменьшение этого диапазона в лобном отведении правого полушария (F4) различались статистически достоверно ($p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно). В θ -диапазоне статистически достоверное уменьшение мощности наблюдали в лобном отведении правого полушария (F4) и в теменном отведении правого полушария (P4) ($p < 0,03$ и $p < 0,05$ соответственно) (см. табл. 2).

После лечения во 2-й группе при визуальном анализе на фоне закрытых глаз у 13 (65,0%) детей наблюдали увеличение мощности α -ритма в затылочных отведениях обоих полушарий, уменьшение представленности волн α -диапазона в лобных отведениях (больше справа) и в центральных отведениях обоих полушарий. У 12 (60,0%) детей уменьшилось количество диффузных θ -волн в лобно-центрально-височных отведениях (больше справа), в

Таблица 2. Сравнение данных абсолютной мощности ЭЭГ у детей с разными вариантами аутизма до и после лечения церебролизином (%)

Отведения	1-я группа				2-я группа			
	до лечения (1-й визит)		после лечения (3-й визит)		до лечения (1-й визит)		после лечения (3-й визит)	
	θ-диапазон	α-диапазон	θ-диапазон	α-диапазон	θ-диапазон	α-диапазон	θ-диапазон	α-диапазон
F3	9,57	11,10	11,28	12,89	15,81	16,54	13,91	16,13
F4	16,67	19,32	8,80*	10,77*	17,14	21,57	5,28*	6,92*
Fz	20,80	19,73	18,05	18,39	19,13	22,35	16,12*	16,92*
C3	13,41	18,05	13,39	19,34	18,28	23,66	13,71*	17,24*
C4	15,25	23,13	15,75	22,62	17,17	24,18	16,13	20,61*
Cz	16,46	13,47	15,67	14,21	17,53	22,33	14,81	14,19*
P3	10,93	16,41	12,14	19,76*	22,31	31,82	16,02*	23,83*
P4	17,43	28,28	15,72*	26,36	28,85	27,27	16,43*	23,05*
Pz	14,36	17,69	15,09	22,37*	22,06	34,80	18,78*	27,31*
O1	16,41	27,69	14,83	33,28*	23,29	29,87	13,85*	38,81*
O2	16,41	29,11	14,19	29,79	21,30	34,13	12,62*	41,63*

Примечание. Представлены данные по отведениям, где хотя бы в одной из групп пациентов были получены статистически достоверные результаты. * — статистически достоверные результаты (двухфакторный дисперсионный анализ для повторных измерений) на уровне $p < 0,05$.

затылочно-теменных отведениях уменьшилось количество одиночных θ -волн и групп θ -волн.

Согласно данным сравнительного анализа абсолютной мощности до и после лечения, во 2-й группе в α -диапазоне статистически значимые результаты наблюдались в затылочных отведениях обоих полушарий после проведенного лечения, отмечалось увеличение спектральной мощности ($p < 0,03$), тогда как в теменно-центральных отведениях обоих полушарий отмечалось статистически значимое уменьшение мощности волн α -диапазона ($p < 0,05$), в лобных отведениях статистически значимое уменьшение отмечалось в отведении F4 и Fz ($p < 0,05$). В θ -диапазоне в затылочно-теменных отведениях обоих полушарий и в лобных отведениях (F4, Fz) наблюдалось статистически значимое уменьшение мощности, $p < 0,05$ и $p < 0,03$ соответственно (см. табл. 2 и рисунок на цв. вклейке).

Обсуждение

По мнению В.М. Башиной [18], в случаях коморбидности аутизма с органическим поражением ЦНС следует определять их как аутистическиподобные расстройства (синдромы) до тех пор, пока в этих состояниях не будут представлены все феномены аутизма, предполагая возможность не только эндогенной, но и иной этиологии. Согласно ее наблюдениям, у таких детей присутствуют торпидность, дисфории, неврологические симптомы, более выражена тотальность умственного недоразвития, стереотипная деятельность сводится к примитивным, привычным патологическим действиям, отсутствуют позитивные психопатологические расстройства. С.С. Мнухин и соавт. (цит по [18]) в свое время выдвинули концепцию органического происхождения аутизма у детей, согласно которой имело место частичное или полное фенотипирование синдрома Каннера. В.Е. Каган [11] органическим аутизмом обозначал случаи, не удовлетворяющие всем основным диагностическим требованиям раннего детского аутизма и обнаруживающие признаки органической патологии головного мозга.

Результаты настоящего исследования показывают нейрофизиологические особенности преимущественно

эндогенного и экзогенного (органического) вариантов аутизма. Так, у детей с органическим вариантом оказались более выражены признаки несформированности корково-подкорковых взаимоотношений, тогда как у детей в 1-й группе эти признаки менее выражены. Таким образом, у детей с органическим аутизмом, характеризующимся меньшей степенью аутистической симптоматики по шкале CARS, по данным ЭЭГ наблюдалась большая степень функциональной незрелости коры головного мозга, отмечались небольшие патологические изменения биопотенциалов. Следует отметить, что выделение данных вариантов носит все же условный характер, и они могут являться частями одного континуума РАС, а именно детского аутизма (F.84.00).

При лечении органических заболеваний нервной системы у детей, сопровождающихся когнитивными нарушениями, традиционно применяются нейропротективные средства, одно из ведущих мест среди которых занимает препарат церебролизин.

Проведенное исследование выявило позитивные клинические изменения после курса церебролизина, при этом более выраженный эффект достигнут при лечении органического аутизма. Катamnестическое наблюдение показало, что полученные в ходе лечения положительные результаты не только не уменьшились в течение месяца после окончания терапии, но, наоборот, наблюдалась тенденция к дальнейшему улучшению. Данный факт можно объяснить позитивным влиянием церебролизина на нейропластичность. Интересно отметить, что побочный эффект в виде гиперактивности часто встречался у детей с более выраженным улучшением по шкале CARS и уменьшением степени речевых нарушений. Таким образом, можно предположить, что появление гиперактивности является прогностически благоприятным признаком.

При повторной ЭЭГ после лечения (60-й день, 3-й визит) в обеих группах наблюдали положительные сдвиги в снижении выраженности проявлений функциональной незрелости структур головного мозга пациентов, таких как увеличение мощности волн α -диапазона в затылочных отведениях обоих полушарий и уменьшение мощности этого диапазона в лобных отведениях. Таким образом, стал луч-

ше выражен градиент распределения мощности α -диапазона «лобные отведения — затылочные отведения», один из признаков созревания электрогенеза. Также отмечалось уменьшение мощности волн медленноволнового спектра (θ -волны) в затылочно-теменных отделах и в лобных отделах обоих полушарий. Однако у детей с органическим аутизмом эти положительные изменения были более выражены по сравнению с детьми с эндогенным аутизмом. Ни в одном случае применение церебролизина не привело к появлению эпилептиформной активности на ЭЭГ.

Механизм действия церебролизина подобен естественным нейротрофическим факторам. Церебролизин является препаратом с доказанной нейронспецифической, нейротрофической активностью, аналогичной естественным факторам нейронального роста, но проявляющейся, в отличие от них, в условиях периферического введения.

В связи со сказанным интересно отметить, что в литературе имеются исследования [19—21], показавшие, что у детей с РАС нарушена работа системы зеркальных нейронов (MNS), влияющая на восприятие других людей. Дисфункция MNS-систем, возникающая, возможно, в результате комбинации генетических факторов и неблагоприятных факторов окружающей среды, может приводить к нарушению представления «я—другие» и быть причиной социального и коммуникативного дефицита у больных с РАС [22]. Можно предположить, что в результате нейротрофической активности церебролизина улучшается активность системы зеркальных нейронов.

Результаты настоящего исследования позволяют рекомендовать препарат церебролизин в комплексной терапии аутизма.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б. Эпидемиология аутизма: современный взгляд на проблему. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2014;24(3):96-101. [Filippova NV, Baryl'nik YuB. Epidemiologiya autizma: sovremennyy vzglyad na problemu. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya*. 2014;24(3):96-101. (In Russ.)].
2. Christensen DL, Bilder DA, Zahorodny W, Pettygrove S, Durkin MS, Fitzgerald RT, Rice C, Kurzius-Spencer M, Baio J, Yeargin-Allsopp M. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among 4-Year-Old Children in the Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. *J Dev Behav Pediatr*. 2016;37(1):1-8. <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000235>
3. Posar A, Visconti P. Autism in 2016: the need for answers. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;9:0021-7557(16):30244-3. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.09.002>
4. *Расстройства аутистического спектра у детей*. Под ред. Симашковой Н.В. М.: Авторская академия; 2013. [*Rasstroistva autisticheskogo spektra u detei*. Pod red. Simashkovoi N.V. M.: Avtorskaya Akademiya; 2013. (In Russ.)].
5. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*. 1943;2:217-250.
6. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, et al. The Familial Risk of Autism. *JAMA*. 2014;311(17):1770-1777. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.4144>
7. Reichenberg A, et al. Advancing paternal age and autism. *Archives of Genetic Psychiatry*. 2006;63(9):1026-1032. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.9.1026>
8. Hultman CM, Sparen P, Cnattingius S. Perinatal risk factors for infantile autism. *Epidemiology*. 2002;13(4):417-423. <https://doi.org/10.1097/00001648-200207000-00009>
9. Froehlich-Santino W, Londono Tobon A, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, Miller J, Fedele A, Collins J, Smith K, Lotspeich L, Croen LA, Ozonoff S, Lajonchere C, Grether JK, O'Hara R, Hallmayer J. Prenatal and perinatal risk factors in a twin study of autism spectrum disorders. *J Psychiatr Res*. 2014;54:100-108. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.03.019>
10. Hadjicacem I, Ayadi H, Turki M, Yaich S, Khemekhem K, Walha A, Cherif L, Moalla Y, Ghribi F. Prenatal, perinatal and postnatal factors associated with autism spectrum disorder. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92(6):595-601. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.01.012>
11. Каган В.Е. *Аутизм у детей*. Л.: Медицина; 1981. [Kagan VE. *Autizm u detei*. L.: Meditsina; 1981. (In Russ.)].
12. Baron-Cohen S. Autism and Pervasive Developmental Disorders. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*. 2001;14(1):72-74. <https://doi.org/10.1046/j.1468-148.2001.00043.x>
13. Berkeley SL, Zittel LL, Pitney LV, Nichols SE. Locomotor and object control skills of children diagnosed with autism. *Adapt Phys Act Q*. 2001;18:405-416. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1123/apaq.18.4.405>
14. Cassidy S, Hannant P, Tavassoli T, Allison C, Smith P, Baron-Cohen S. Dyspraxia and autistic traits in adults with and without autism spectrum conditions. *Mol Autism*. 2016;25(7):48. <https://doi.org/10.1186/s13229-016-0112-x>
15. Ньюкиктъен Ч. *Детская поведенческая неврология*. Том 2. М. 2010. [N'okikt'en Ch. *Detskaya povedencheskaya neurologiya*. Tom 2. M. 2010. (In Russ.)].
16. Gillberg C. Learning disability. *The Lancet*. 2003;362(9386):811-821. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14275-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14275-4)
17. Радзивилл М.Г., Башина В.М. Влияние длительной терапии церебролизином в сочетании с нейролептиками на поведенческие нарушения при эндогенном детском аутизме. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;106(2):21-25. [Radzivil MG, Bashina VM. Vliyanoe dlitel'noi terapii tserebrolizinom v sochentanii s neuroleptikami na povedencheskie narusheniya pri endogennom detskom autizme. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;106(2):21-25. (In Russ.)].
18. Башина В.М. *Аутизм в детстве*. М.: Медицина; 1999. [Bashina VM. *Autizm v detstve*. M.: Meditsina; 1999. (In Russ.)].
19. Oberman LM, Ramachandran VS. The simulating social mind: the role of the mirror neuron system and simulation in the social and communicative deficits of autism spectrum disorders. *Psychol Bull*. 2007;133:310-327. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.2.310>
20. Ruyschaert L, Warreyn P, Wiersema JR, Oostra A, Roeyers H. Exploring the role of neural mirroring in children with autism spectrum disorder. *Autism Res*. 2014;7(2):197-206. <https://doi.org/10.1002/aur.1339>
21. Saffin JM, Tohid H. Walk like me, talk like me: The connection between mirror neurons and autism spectrum disorder. *Neurosciences (Riyadh)*. 2016;21(2):108-119. <https://doi.org/10.17712/nsj.2016.2.20150472>
22. Bryn V, Halvorsen B, Ueland T, Isaksen J, Kolkova K, Ravn K, Skjeldal OH. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) and autism spectrum disorders (ASD) in childhood. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19(4):411-414. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.03.005>