

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ОТСУТСТВИЯ СВЯЗИ МЕЖДУ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИМИ ПРИВИВКАМИ И РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.В. Гречаный, В.В. Поздняк, Ю.В. Хуторянская, О.С. Кульбах, Г.О. Багатурия
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Санкт-Петербург, Россия

Evidential base for lack of association between preventive vaccination and autism spectrum disorders (Literature review)

S.V. Grechanyu, V.V. Pozdnyak, Yu.V. Khutoryanskaya, O.S. Kul'bakh, G.O. Bagaturiya
Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Расстройства аутистического спектра — это группа патологических состояний, с неясной этиологией. В последнее время появился ряд работ, связывающих рост вакцинирования с увеличением аутистических расстройств. В обзоре проанализированы наиболее репрезентативные работы, посвященные данной проблеме. Выделены основные гипотезы, связывающие аутизм и вакцинацию: связь противокоревой вакцинации с энтеропатией, вызванной компонентами вакцинального вируса кори, опосредованно влияющей на головной мозг; возникновение симптомов аутизма в связи с поствакцинальным энцефалитом вследствие применения различных вакцин «Корь-краснуха-паротит», «Коклюш-дифтерия-столбняк»; влияние поливакцинации на развитие расстройств аутистического спектра; влияние отдельных компонентов профилактических прививок, в частности тимеросала, на развитие детского аутизма и сходных состояний. Представлены данные эпидемиологических исследований, которые опровергают данные гипотезы. Большая выборка популяций обеспечивает уровень статистической достоверности, достаточный для выявления даже редких взаимосвязей. Данные результаты фактически опровергли мнение о том, что вакцины вызывают аутизм.

Ключевые слова: аутизм, расстройства аутистического спектра, профилактические прививки, тимеросал.

Введение

Расстройства аутистического спектра (РАС) — это группа патологических состояний, характеризующаяся трудностями социального общения и взаимодействием, ограниченным, повторяющимся поведением, интересами или деятельностью. Симптомы, как правило, распознаются в возрасте 1–2 лет. Согласно DSM V (проект будущей МКБ-11), «расстройства аутистического спектра» относятся к нарушениям развития нервной системы. Ранее существовавшие подтипы «Первазивных расстройств развития» (по МКБ-10), такие как дет-

Abstract

The etiology of autism spectrum disorders still remains unclear. Recently a number of research have emerged linking the increment of vaccination in population and the increased frequency of autism spectrum disorders. In this review we analyzed the most representational studies on this issue. The main hypotheses linking autism spectrum disorders and vaccination were identified: association of vaccination against measles and enteropathy caused by the components of the measles virus vaccine strain which indirectly affects the brain; the onset of autism symptoms as a result of post-vaccine encephalitis due to the use of various vaccines: the Measles, Mumps, Rubella vaccine, Diphtheria, Pertussis, Tetanus vaccine; the effect of multivaccine on the development of autism spectrum disorders; the effect of individual components of vaccines, particularly thimerosal, on the development of childhood autism and similar conditions. The data of epidemiological studies that refute these hypotheses were presented. Large samples in these studies provide a level of statistical significance sufficient enough to reveal even rare statistical associations. These results actually disproved the notion that vaccines cause autism.

Key words: autism, autism spectrum disorders, vaccination, thimerosal.

ский аутизм, атипичный аутизм, дезинтегративное расстройство, синдром Аспергера и др., в новой классификации уже не используются. Вместо них используется термин «РАС» (6A02) с указанием на наличие/отсутствие нарушений интеллектуального развития и функционального языка. «Спектр аутизма» встречается у 1% детского и взрослого населения [1]. В отношении этиологии РАС на сегодняшний день нет единой точки зрения. Генетическая предрасположенность к РАС может включать до 10 и более генов. Многие эксперты считают, что аномальное развитие мозга при аутизме

происходит в большинстве случаев до 30 недель беременности. Экспериментальные модели, полученные на животных, подтверждают возможность воздействия многих нераспознанных факторов на развитие РАС, в том числе инфекционных. Среди возбудителей детских инфекций доказана роль вируса краснухи в происхождении некоторых форм ментальной ретардации, в том числе с аутистическими проявлениями.

Актуальность проблемы, поднятой в обзоре, определяется в настоящее время широкой распространенностью отказа от профилактических прививок детей в первые годы жизни из-за опасений возможной связи иммунизации с развитием симптомов детского аутизма и сходных заболеваний, базирующихся на недоказанных утверждениях, а часто и на обыденных страхах. В частности, несмотря на то, что связь между вакциной против кори, эпидемического паротита и краснухи (measles-mumps-rubella vaccine, MMR, российский аналог «корь-краснуха-паротит», ККП) и развитием РАС была опровергнута во многих исследованиях, убежденность, что «вакцина вызывает аутизм» по сей день сохраняется. Родители называют прививки, особенно ККП, причиной развития РАС [2]. Опросы родителей, дети которых обнаружили признаки аутизма, показали, что многие считают прививку причиной возникновения заболевания [3].

Отказ от вакцинации угрожает общественному здоровью, поскольку снижает как индивидуальный, так и общественный (социальный) иммунитет. В качестве примера можно привести рост заболеваемости корью, причем большинство случаев заболеваний — среди непривитых людей [4, 5].

Одним из аргументов в пользу опасений профилактических прививок является рост численности РАС. Действительно, если, по данным первых эпидемиологических исследований, распространенность этого заболевания в 1979 г. оценивалась как 5 на 10 тыс. детского населения [6], то в 2009 г., по данным одного из крупных аналитических обзоров, эта цифра выросла на 1300%, удваиваясь каждые два года в период 1966—2001 гг. Однако, с точки зрения многих авторитетных исследований, такое увеличение связано со многими причинами, и, в первую очередь, с улучшением информирования врачей и населения об этом расстройстве и, как следствие, более частой его диагностики [7,8]. В пользу этого свидетельствует широкий разброс данных о распространенности РАС — от 0,7 до 72,6 случаев на 10 тыс. детей [9].

С другой стороны, рост численности детей-аутистов никак не совпадает с данными о динамике вакцинации детского населения. Еще в начале

возникновения затронутой проблемы в 2001 г. были ретроспективно изучены дети, родившиеся в 1980—1994 гг. и прошедшие иммунизацию ККП. Было показано, что количество детей с РАС увеличилось от 44 случаев на 100 тыс. в 1980 г. до 208 в 1994 г. (относительное увеличение на 373%), но охват иммунизацией за этот период возрос всего лишь с 72% до 82% (относительное увеличение только на 14%) [10].

Целью данного обзора является анализ публикаций, поднимающих вопрос о возможной связи ранней вакцинации детей с развитием у них симптомов аутистического расстройства, а также критическая оценка методологии некоторых клинико-психопатологических подходов, в рамках которых психическая ретардация детей с РАС понимается как регресс развития, однозначно связанный с профилактическими прививками и совпадающий с ними по времени.

По ключевым словам «Autism Spectrum Disorders (ASD)» и «Preventive Vaccination» на сайте Pubmed было обнаружено 266 источников, 4 из которых до 1998 г. (1 — в 1974 г., 2 — в 1976 г., 1 — в 1993 г.). Начиная с 1998 г., их ежегодное количество резко возрастает, достигая десятков в год (рис.).

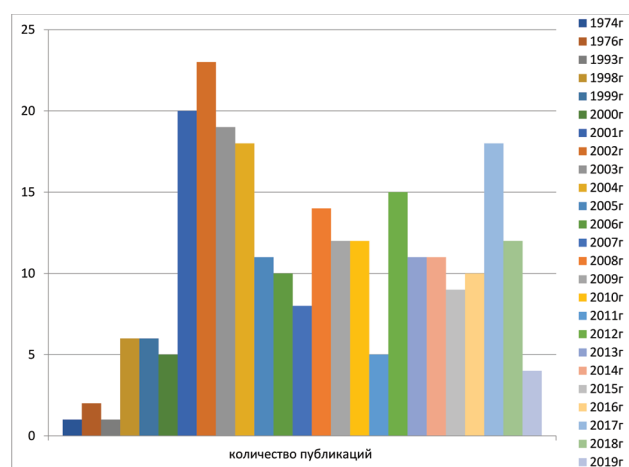


Рис. Количество публикаций в Pubmed с 1974 по май 2019 г.

Анализ современной литературы свидетельствует о том, что существует два основных аспекта обозначенной проблемы — это отказ родителей от плановой вакцинации в связи с опасениями в отношении возникновения симптомов РАС, в том числе отказ иммунизировать пациентов с уже имеющимися признаками аутизма, а также их младших сиблингов [11]; выявление реальной связи между вакцинацией и развитием симптомов РАС на основе строго доказательных исследований.

Проблема иммунизации детей с риском развития РАС

Серьезной проблемой является соблюдение режима вакцинации детей, у которых уже были выявлены признаки аутизма и других сходных расстройств. Показано, что это отражается на факте получения детьми профилактических прививок, а также профилактических прививок младшим сиблингам. С целью выяснения вопроса, получали ли дети после постановки диагноза РАС оставшиеся запланированные вакцины в соответствии с рекомендациями Консультативного комитета по практике иммунизации (ACIP) и отличались ли схемы вакцинации детей с РАС от схем вакцинации их младших братьев и сестер без РАС, было проведено ретроспективное когортное исследование 3729 детей (из них 676, 18,1% девочек), родившихся в период с 1 января 1995 г. по 30 сентября 2010 г. (пациенты с РАС), и 592 907 детей (из них 250 193, 42,2% девочек), родившихся в период с 1 января 1997 г. по 30 сентября 2014 г. (младшие братья и сестры пациентов). Результаты показали, что дети с РАС значительно реже получили все вакцины, рекомендованные для возраста 4–6 лет. Родители, у которых был ребенок с РАС, чаще отказывались иммунизировать младшего ребенка как минимум одной вакциной, рекомендованной для первого года жизни [12].

В настоящее время существует 4 основные группы гипотез возможной связи профилактических прививок и РАС: 1) связь противокоревой вакцинации с энтеропатией, вызванной компонентами вакцинального вируса кори, опосредованно влияющей на головной мозг; 2) возникновение симптомов аутизма в связи с поствакцинальным энцефалитом вследствие применения различных вакцин «Корь-краснуха-паротит», «Коклюш-дифтерия-столбняк»; 3) влияние поливакцинации на развитие РАС; 4) влияние отдельных компонентов профилактических прививок на развитие детского аутизма и сходных состояний.

Противокоревая вакцинация и энтеропатия

Проблема возможной взаимосвязи вакцинации и развития аутизма впервые остро обозначилась в 1998 г., когда британский гастроэнтеролог А. Wakefield в журнале «The Lancet» опубликовал данные о 8 детях, у которых симптомы аутизма появились в течение 1 месяца после вакцинации MMR. У всех отмечались желудочно-кишечные симптомы и признаки лимфоидной узловой гиперплазии, выявленной при эндоскопии. Было сделано предположение, что вакцина вызывает энтеропатию, приводящую к изменению проницаемости кишечника, и попадающие в кровоток пептиды оказывают негативное воздействие на

головной мозг [13]. Однако данное исследование имело ряд существенных недостатков [14,15]. В частности, оно не включало контрольную группу, из-за чего нельзя в полной мере говорить о выявленных причинно-следственных связях [16]. Не были полностью проведены эндоскопические и нейропсихологические оценки детей. Было показано, что вакцина ККП не вызывает хронического воспаления кишечника или потери барьерной функции кишечника, что противоречит представлению о инвазии энцефалопатических пептидов в кровотоки [17]. Упомянутые пептиды, проходящие через гематоэнцефалический барьер, никогда не были идентифицированы. Наконец, в период исследования, кроме описанных 8 пациентов, было вакцинировано MMR порядка 50 тыс. британских детей 1–2 лет, т. е. возраста наиболее вероятного появления РАС, в связи с чем случайные ассоциации неизбежны. Действительно, принимая во внимание распространенность аутизма в Англии в 1998 г. 1 на 2000 детей, у 25 из 50 000 детей был диагностирован РАС вскоре после вакцинации MMR, но данный факт связан с общей заболеваемостью, а не с вакцинацией. В результате гипотеза Wakefield была названа одной из самых «деструктивных медицинских мистификаций последнего столетия» по части последствий для здоровья детей [18]. В то же время высказанные предположения вызвали широкий общественный резонанс. Как ответ на него уже в конце 1990-х – начале 2000-х гг. появился ряд ретроспективных и проспективных доказательных исследований, опровергающих причинно-следственную связь между этими явлениями. Так, в одной из наиболее убедительных работ указывалось [19], что высказанное опасение должно было привести к описанию особой формы аутизма, представляющей собой сочетание регрессии развития и желудочно-кишечных симптомов, возникающих вскоре после иммунизации. Это должен был бы быть новый фенотип аутизма, высоко распространенный, этиологически связанный с воздействием компонентов вируса кори. Однако специально проведенное исследование, посвященное детальному анализу сроков появления РАС и вакцинации, показало, что не было различий в среднем возрасте обращения родителей в связи с симптомами дезинтеграции и проведения прививки. Регресс развития не был выше после иммунизации (15,6%) по сравнению с регрессом до прививки (18,4%). Клинические проявления регресса после иммунизации никак не отличались от регресса у непривитых, на основании чего можно было бы говорить о конкретном, связанном с иммунизацией регрессивном фенотипе. Родители детей-аутистов с регрессом развития обнаружили первые симптомы расстройства примерно в том же возрасте (19,8 мес.), что и при аутизме без ре-

гресса (19,3 мес.). Не было отмечено никакой связи между регрессом развития и желудочно-кишечными симптомами.

Проведенный в 2002 г. ретроспективный анализ 278 детей с типичным и 195 с атипичным аутизмом, которые родились между 1979 и 1998 г. [20], показал, что доля детей с регрессом в развитии (25,5%) и симптомами со стороны ЖКТ (17,0%) не изменилась в течение 20 лет. Не было обнаружено существенных различий в распространенности энтероколита и симптомов регресса у детей, которые получили вакцину ККП до того, как их родители начали высказывать беспокойство в связи с развитием; прошли иммунизацию после возникновения аутистических симптомов; и вообще не получили вакцину ККП. В другом исследовании не обнаружено никаких доказательств в пользу того, что общий риск аутизма выше у детей, которые были вакцинированы, или что в целом увеличилась распространенность аутизма, связанная с использованием вакцины ККП [21].

Однако возрастающий интерес общественности, медицинского сообщества и производителей вакцин к проблеме последствий плановой иммунизации детей инициировал проведение специальной конференции под руководством Американской академии педиатрии (ААР) («Новые вызовы в иммунизации детей», 12–13 июня 2000 г. Оук-Брук, Иллинойс). В ее меморандуме отмечалось [22], что РАС имеет сложную этиологию, и возможная связь с вакциной MMR – в большей мере общественная и политическая проблема, основанная на личном опыте многих публичных людей, лично столкнувшихся с этой проблемой. Имеющиеся доказательные данные не подтверждают гипотезу о влиянии вакцинации ККП на нарушения по типу РАС. Весь накопившийся к началу 2000 г. материал был обобщен в официальной информации ВОЗ [23], в докладе 16–17 декабря 2002 г. Вывод о том, что не существует никаких доказательств причинной связи между вакциной «Корь-краснуха-паротит» и РАС основан на 11 эпидемиологических исследований последних 4 лет с учетом всех разнообразных факторов и ограничений, 3 лабораторных исследований. Не было рекомендовано вносить никакие изменения в существующую практику вакцинации.

Вопрос о гипотетическом влиянии разных вакцин на возникновение симптомов РАС

Как уже подчеркивалось выше, наиболее распространенным предубеждением в отношении опасности аутизма пользуется вакцина против кори, краснухи и эпидемического паротита. Безусловно, введение вакцин сопровождается возникновением осложнений. Описаны следующие реакции после введения вакцины против кори, красну-

хи и эпидемического паротита: повышение температуры, появление сыпи, лимфаденопатии, риниты, эмоциональные расстройства (раздражительность), местные раздражения, диспепсические явления [24]. Имеются данные исследований среди 1,8 миллиона вакцинированных детей, посвященных анализу нежелательных явлений, связанных с профилактическими прививками. В результате исследования были зафиксированы следующие расстройства после прививок: 77 неврологических, 73 аллергических, 1 летальный исход. Из неврологических расстройств самым распространенным явлением были фебрильные судороги. Дальнейший анализ этой когорты не выявил случаев аутизма, связанных с вакцинами [25]. Один из первых метаанализов, посвященных влиянию вакцины против кори, краснухи и эпидемического паротита, включивших 12 исследований, не выявил различий в показателях ASD у детей, которые были вакцинированы, и у тех, кто не был вакцинирован; констатировали увеличение РАС и иммунизации, но не продемонстрировали связи [26]. В последнее время накоплено немало данных благодаря проспективным исследованиям. При обследовании 498 детей с подтвержденным диагнозом РАС (261 ребенок с диагнозом «Аутизм», 166 – «атипичный аутизм» и 71 ребенок – с синдромом Аспергера), родившихся в период с 1979 по 1992 г. Исследования показали, что никаких изменений в диагностических показателях после введения вакцины против кори, краснухи и эпидемического паротита в 1987 г. не наблюдалось. Кроме того, показатели вакцинации у детей-аутистов были аналогичны для всей исследуемой популяции [27].

Несмотря на то, что уровень вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита снизился, показатели развития РАС значительно увеличились. Эти данные подтверждают обследование распространенности РАС у 27 749 вакцинированных детей [28]. В исследовании, которое проводилось в период с 1979 по 1998 г., было включено 478 детей с РДА и атипичным аутизмом. Анализировались два этапа: с 1979 по 1988 г., когда была введена вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи, и с 1988 по 1998 г. В результате выявились следующие закономерности: количество случаев аутизма неуклонно увеличивалось каждый год, но не было выявлено внезапного «повышения» после введения прививки против кори, краснухи и эпидемического паротита [29]. Ряд авторов оценивали временную связь обращения с симптомами дезинтегративного расстройства и вакцинацией. Ими было обследовано 284 детей (контрольная группа) и 71 ребенок с диагнозом РАС, вакцинированные ККП, в результате не отмечился рост обращения за помощью в течение 6 мес. после вакцинации, что позволяет предполо-

жить, что диагноз «Аутизм» не был связан с прививкой [30].

Но при обследовании 624 детей с диагнозом «Аутизм» и 1824 фактически здоровых детей (контрольная группа) выяснилось, что распределение возраста при вакцинации ККП среди детей с диагнозом «Аутизм» было таким же, как у детей контрольной группы. В большинстве случаев (70,5%) и дети контрольной группы (67,5%) были вакцинированы в возрасте от 12 до 17 месяцев. В результате сравнения не было выявлено различий в возрасте при вакцинации между детьми, что свидетельствует о том, что ранний возраст вакцинации не является фактором риска для развития аутизма [31]. Интересные данные получены исследователями из Японии, где с 1993 по 1996 г. не проводилась вакцинация против кори, краснухи и эпидемического паротита, что позволило оценить распространенность РАС, которая варьировала от 96,7 до 161,3 на 10 000. В период, когда вакцинация проводилась, заболеваемость РАС в возрасте до 7 лет составляла 88,5 на 10 000 [32]. Не было выявлено статистически значимых различий в показателях диагноза РАС у иммунизированных и неиммунизированных детей. G. Glikman и его коллеги сообщили об отсутствии значительной разницы между показателями вакцинации 71 ребенка с РАС и 135 детей без РАС [33]. В Дании обследовано 537 303 ребенка, которые были вакцинированы против кори, краснухи и эпидемического паротита. Исследователи определили 316 детей с диагнозом аутистического расстройства и 422 с диагнозом других расстройств аутистического спектра. В результате исследования не наблюдалось увеличения риска аутистического расстройства или других расстройств аутистического спектра среди вакцинированных детей по сравнению с невакцинированными детьми [34]. Для того чтобы выявить число случаев возникновения РАС у вакцинированных против кори, краснухи и эпидемического паротита в течение длительного периода (2001 – 2012 гг.), была исследована большая выборка детей в США, наблюдавшаяся с рождения до 5 лет, получивших вакцину и имеющих старших сиблингов с упомянутым расстройством. Диагноз РАС устанавливался на основании не менее 2 утверждений любого диагностического критерия по МКБ-10 для рубрики «Первазивное расстройство». Среди обследованных 95 727 детей, имеющих старших сиблингов, РАС был выявлен у 994 их них (1,04%). При этом у старших сиблингов РАС встречался в 1929 случаях (2,01%). Среди тех, кто имел симптомы РАС, проявления данного расстройства отмечались у 134 (6,9%) старших сиблингов. Если у старших сиблингов не отмечалось симптомов РАС, то вакцинация в 2 года охватывала 78 564 детей (84%), а в 5 лет – 86 063 (92%). Если же они страдали аутизмом, то показатели вакци-

нации были ниже – 1409 детей (73%) в 2 года и 1660 (86%) – в 5 лет. Факт получения вакцины не был связан с повышенным риском РАС в любом возрасте: для детей, чьи старшие сиблинги болели РАС, скорректированный относительный риск развития РАС в 2 года составил 0,76 ($p=0,220$), а в возрасте 5 лет – 0,56 ($p=0,052$). У тех, чьи старшие братья и сестры не страдали РАС, скорректированный ОР в 2 года был 0,91 ($p=0,500$), а в 5 лет – 1,12 ($p=0,550$). Полученные данные указывают на отсутствие связи между вакциной MMR и РАС даже среди детей, имеющих повышенный риск формирования данного расстройства [35].

Вакцина против коклюша, дифтерии, столбняка. Учитывая высокий риск госпитализации и смерти от коклюша в странах Северной Америки, в последнее время, согласно рекомендациям АСІР, была предпринята попытка введения беременным женщинам вакцины TDAP (tetanus, diphtheria, pertussis) независимо от иммунологического статуса [36]. Показано, что материнские антитела передаются через плаценту и более чем на 90% эффективны в обеспечении иммунитета в возрасте до 2 лет (т. е. до того возраста, когда большинству детей делают TDAP). Выявлено также, что внутриутробное вакцинирование TDAP не увеличивает риск преждевременных родов или низкой массы тела при рождении. Японское исследование по типу «случай – контроль», посвященное связи АКДС и «аутистического спектра», включившее 189 случаев РАС и 224 здоровых добровольцев [37], показало, что нет убедительных доказательств того, что факт вакцинации и число ревакцинаций связаны с повышенным риском развития РАС в генетически однородной популяции.

Поливакцинация

Очень актуальной является также проблема одновременного использования нескольких вакцин и их гипотетической возможности вызвать симптомы аутизма («перегрузка вакцинами»). Сторонники этого предположили, что введение нескольких вакцин одновременно может подавить или ослабить иммунную систему ребенка и привести к неблагоприятным последствиям [38]. В качестве основания приводилось описание нескольких клинических наблюдений, в которых симптомы РАС по времени совпали с вакцинацией и поствакцинальным энцефалитом. В настоящее время показано, что, хотя иммунная система младенца несовершенна, она сразу же способна генерировать широкий спектр защитных реакций [39] и вакцины не оказывают на нее супрессивного действия. В соответствии с этим, комбинации вакцин вызывают иммунные реакции, сравнимые с индивидуальными [40]. Несмотря на то, что в последнее время увеличилось количество реко-

мендуемых вакцин, иммунологическая нагрузка фактически снизилась [41]. Более того, известно, что компоненты вакцин составляют лишь малую долю патогенов, с которыми естественным образом сталкивается ребенок, а на снижение иммунитета гораздо сильнее по сравнению с вакцинацией влияют хронические отиты [42]. С другой стороны, аутизм не является однозначно иммуноопосредованным заболеванием, в отличие от аутоиммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз. В ЦНС у людей с аутизмом нет признаков иммунной активации или воспалительных проявлений. Современные данные предполагают, что генетические изменения в нейронных цепях, которые влияют на синаптическое развитие, могут частично объяснять аутистическое поведение [43]. В ряде работ исследовался вопрос моновакцинации как возможно более безопасной схемы по отношению к поливакцинации. При сравнении эффектов вакцины «Корь-краснуха-паротит» с моновалентными компонентами было показано, что риск развития РАС при использовании поливалентной вакцины ниже по сравнению с моновалентной коревой (OR = 5,33), паротитной (OR = 8,0) и вакциной без краснушного компонента (OR = 8,57) [44]. Одновременно с этим указывается, что моновакцинация, как правило, применяется в случае предвзятого отношения родителей, что изначально указывает на возможные подозрения в отношении наличия у ребенка психического расстройства. В другом исследовании, изучавшем различие риска формирования РАС при использовании поливакцины и одиночной вакцины против кори, было установлено, что для детей, вакцинированных до постановки диагноза, риск аутизма был ниже, чем у невакцинированных (ОШ: 0,17) и вакцинированных только против кори (ОШ: 0,44) [45]. Риск, связанный с вакцинацией «Корь-краснуха-паротит», до появления первых симптомов был ниже по сравнению с использованием одной вакцины (ОШ: 0,47), а по сравнению с невакцинированными детьми он составлял 0,28 (независимо от типа вакцины).

Влияние компонентов вакцин

В настоящее время проблема негативного воздействия на головной мозг детей тиомеросала (другое название — тимеросал, компонент, содержащий этилртуть и используемый в качестве противогрибкового консерванта в некоторых многодозовых вакцинах) потеряла свою актуальность, так как тиомерсал в настоящее время изъят из большинства вакцин [46]. Исключение составляют некоторые противогриппозные вакцины, где тиомеросал присутствует в следовых количествах, значительно меньших суточного безопасного уровня ртути [47].

Тимеросал (тиосалицилатная соль этилртути) — это антибактериальное соединение, которое эффективно использовалось более 50 лет. Воздействие этилртути варьировалось от среднего (100–125 мкг) в 1987–1991 гг. до высокого (200–225 мкг) 1992–1995 гг. и до нуля с 1996 г., когда тимеросал был полностью исключен. Тимеросал обладает определенной токсичностью, наиболее частыми проявлениями токсического воздействия являются появление периферической нейропатии, атаксии, дизартрии, нарушений чувствительности, депрессии и раздражительности. Однако признаки и симптомы аутизма явно отличаются от признаков отравления ртутью, опасения по поводу ртути как причины развития аутизма не были подтверждены [48]. Также обращает на себя внимание тот факт, что, несмотря на то, что вакцинация тимеросал-содержащими вакцинами не проводилась с 1990 г., сохранялся рост заболеваемости аутизмом. Для понимания, какую роль в развитии РАС играет тимеросал, было выполнено ряд когортных исследований. Так, при обследовании 1200 детей с диагнозом РАС выявили увеличение аутизма после удаления тимеросала из всех вакцин [49]. В крупном обследовании, в котором участвовали 140 887 детей, родившихся в 1991–1999 гг., включая 200 детей с диагнозом «Аутизм», не было обнаружено взаимосвязи между вакцинацией, в составе которой содержится тимеросал, и аутизмом [50]. Сходные данные получены при обследовании 12 810 детей, родившихся в 1991–1992 гг., в результате исследования не было выявлено взаимосвязи между воздействием тимеросала и неврологическими или психологическими последствиями [51]. Широкое исследование, рассматривающее такие расстройства, как общие нарушения развития, задержка речи, тики, синдром дефицита внимания, аутизм, неуточненные задержки развития, нарушения поведения, энкопрез и энурез, включило обследование 100 572 детей, родившихся в 1988–1997 гг., 104 из которых страдали аутизмом. Воздействие определяли в соответствии с количеством вакцины АКДС/ДТ, полученных в возрасте 3 и 4 месяца. Каждая доза вакцины DTP / DT содержит 50 мкг тимеросала (25 мкг этилртути). Отношения риска (HR) для расстройств рассчитывали на дозу вакцины DTP/DT или на единицу совокупного воздействия DTP/DT. Ассоциации между воздействием тимеросала и диагнозом «Аутизм» не наблюдалось [52]. Наиболее убедительным доказательством является метаанализ 2014 г., в ходе которого было изучено 10 исследований, посвященных возможной связи использования вакцин и возникновения РАС, охвативших 1,25 млн детей во всем мире и свидетельствовавших, что ни вакцина ККП, ни компоненты вакцины не приводят к развитию данного расстройства [53]. Несколько

позднее в качестве причины «поствакцинального аутизма» по аналогии со ртутью была попытка рассмотреть влияние солей алюминия, что было основано на ошибочно распространенном мнении о том, что эти соединения могут вызывать болезнь Альцгеймера [54], однако никаких убедительных данных не было получено [55].

Подходы к решению проблемы вакцинации и РАС

На основании представленного материала можно говорить о том, что нет прямых или косвенных доказательств влияния вакцинальной иммунизации на возникновение аутистических расстройств. В то же время можно предположить, что, не являясь этиологическим фактором, профилактические прививки являются своеобразным «индикатором» уже имеющейся патологии мозга, проявляющейся благодаря провоцирующему влиянию неспецифического инфекционного фактора. По мнению некоторых авторов, детский аутизм сопряжен с несовершенством иммунного ответа, свидетельством чего служат аномально низкая резистентность к ряду оппортунистических микроорганизмов, склонность к генерализации аллергических и аутоиммунных осложнений и плохая переносимость вакцин [56]. Таким образом, профилактическая прививка в данном случае выступает всего лишь в роли неспецифического фактора, существующего наряду с другими провоцирующими триггерами.

Исходя из сказанного, необходима рабочая гипотеза, объясняющая аномальную реакцию детей с РАС на вакцинацию. В настоящее время имеются предпосылки для методологически грамотного объяснения возможных причинно-следственных связей между профилактической иммунизацией и последующей реакцией мозга и психики. Известно, что одним из основных симптомов манифестации РАС, который можно наблюдать с 1-го года жизни, является регресс развития. Очевидно, что решение вопроса заключается в грамотной психиатрической (психопатологической) квалификации того, что происходит с ребенком раннего возраста под влиянием ослабленного инфекционного (вакцинального) фактора. Анализ современных источников литературы позволяет сделать вывод о том, что ключевым является диагностический момент, основанный на проверке получаемых анамнестических сведений, степени их достоверности и учете возможных искажающих факторов, препятствующих объективной клинической оценке.

По данным N. Pearson et al. [57], оценка регресса до недавнего времени основывалась на ретроспективном сообщении родителей или предъявлении домашних видео, относящихся к более раннему возрасту. Однако, как подчеркивают авторы,

информация, полученная путем самоотчета родителей о характере и времени регресса функций ребенка, а также связи этого явления с иммунизацией, может быть «потенциально предвзятой». В качестве выхода из данной ситуации предлагается дальнейшее проспективное исследование развития сиблингов детей с РАС с доказательным учетом всех возможных факторов влияния, в том числе и риском формирования РАС 10–20%.

Наш опыт работы в сфере психического здоровья раннего детского возраста позволяет сделать следующий вывод [58]: 1) констатация регресса развития ребенка происходит обычно на основании анамнестических сведений, полученных от родителей, и, в силу особой значимости всего того, что происходит с ребенком, они нередко искажены гипо- или гипернозогностическими установками родителей; 2) в клинической практике нередко приходится наблюдать, что за регресс развития принимаются естественные процессы развития ребенка: например, периоды «молчания» при переходе от лепетной речи к первым словам [59]; 3) в норме при развитии психических функций ребенка, наряду со «скачками», наблюдаются периоды «застоя» и «регресса», что объясняется, в частности, существованием фаз аккомодации и ассимиляции по Пиаже [60]; 4) так называемая «утрата навыка» в действительности часто представляет собой неспособность психики с интеллектуально ограниченными возможностями адаптироваться на новом этапе развития в условиях возрастающих требований; 5) регрессивный феномен может быть естественной реакцией ребенка (реакция отказа) на требования взрослых, не учитывающих реальные возможности ребенка, например, в ситуации, когда у ребенка имеются объективные трудности их осмысления (непонимание нюансов требований). В данном случае необходимо различать формальное владение навыком и умение его применять в подходящем контексте, предполагающее способность к целостному осмыслению ситуации («умею, но не знаю, зачем»).

Таким образом, ответить на вопрос, что происходит с мозгом и психикой ребенка при вакцинации, понять возможные причинно-следственные связи и отнести наблюдаемые явления либо к «поствакцинальному регрессу», либо к закономерной динамике развития психики с изначально ограниченными возможностями психики и мозга можно, только опираясь на тщательный психиатрический (психопатологический) анализ.

Заключение

В завершение обзора следует сказать, что на сегодняшний день нет достоверно доказанных этиологических факторов происхождения РАС. Действительно в последнее время отмечается рост

данных нарушений. Непонимание сложности и многофакторности данного заболевания приводит к формированию редукционистских теорий и гипотез, пытающихся дать единственное объяснение сложному и многогранному феномену. Одна из таких гипотез — это возникновение РАС в результате вакцинации, не подтвердившаяся при обследовании больших групп пациентов с помощью современных доказательных методов. Еще раз хочется подчеркнуть, что рост заболеваемости РАС в последние годы связан с разнообразными причинами, в том числе с улучшением диагностики заболевания, распространением информации об аутизме. Педиатры должны работать с семьями, чтобы обеспечить необходимую защиту детей от предотвратимых инфекционных заболеваний путем своевременной иммунизации.

Литература

- American Psychiatric Association (2013). «Autism Spectrum Disorder. 299.00 (F84.0)». Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. pp. 50 – 59. doi:10.1176/appi.books.9780890425596. ISBN 978-0-89042-559-6.
- Mercer L./ Mercer L., Creighton S., Holden J.J., Lewis M.E.// Parental perspectives on the causes of an autism spectrum disorder in their children. *J Genet Couns.* 2006;15(1):41-50.
- Harrington J.W./ Harrington J.W., Rosen L., Garnecho A., Patrick P.A. // Parental perceptions and use of complementary and alternative medicine practices for children with autistic spectrum disorders in private practice. *J Devehav Pediatr.* 2006;27(2) (suppl): S156-S161.
- Gastañaduy P.A./ Gastañaduy P.A., Redd S.B., Fiebelkorn A.P., et al.// Division of Viral Disease, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, CDC. Measles—United States, January 1–May 23, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(22):496-499.
- Тимченко, В.Н. Актуальные проблемы коревой инфекции / В.Н. Тимченко [и др.] // Педиатр. — 2017. — Т. 8, вып. 3. — С. 120 – 129.
- Wing L./ Wing L., Gould J.// Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. *J Autism Dev Dis-ord.* 1979;9(1):11-29.
- Fombonne E.// Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr Res.* 2009;65(6):591-598.
- Brugha T.S./ Brugha T.S., McManus S., Bankart J., et al. // Epidemiology of autism spectrum disorders in adults in the community in England. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(5): 459 – 465.
- Y. S. Kim/ Y. S. Kim, B. L. Leventhal, Y.-J. Koh et al.// Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample, *American Journal of Psychiatry*, vol. 168, no. 9, pp. 904 – 912, 2011.
- Dales L./ Dales L., Hammer S. J., Smith N.J.// Time trends in autism and in MMR immunization coverage in California. *JAMA.* 2001 Mar 7;285(9):1183-5.
- Gust D.A./ Gust D.A., Strine T.W., Maurice E., et al.// Underimmunization among children: effects of vaccine safety concerns on immunization status. *Pediatrics.* 2004;114(1): e16-e22.
- Zerbo O./ Zerbo O., Modaressi S., Goddard K., et al.// Vaccination Patterns in Children After Autism Spectrum Disorder Diagnosis and in Their Younger Siblings. *JAMA Pediatr.* 2018 May 1;172(5):469-475. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.0082.
- Wakefield A.J./ Wakefield A.J., Murch S.H., Anthony A., et al.// Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children, *Lancet*, 1998, vol. 351 (pg.637-41).
- Godlee F./ Godlee F., Smith J., Marcovitch H.// "Wakefield's article linking MMR vaccine and autism was fraudulent". *BMJ.* 342: c7452. January 2011. doi:10.1136/bmj.c7452. PMID 21209060.
- Bonhoeffer J./ Bonhoeffer J., Heininger U.// Adverse events following immunization: perception and evidence" *Current Opinion in Infectious Diseases.* 20 (3): 237 – 46. June 2007. doi:10.1097/QCO.0b013e32811ebfb0.
- Bustin/ Bustin, Stephen A.// Why There is no Link Between Measles Virus and Autism. *Recent Advances in Autism Spectrum Disorders – Volume I*, 2013-03-06. doi:10.5772/52844. ISBN 978-953-51-1021-7.
- Chen R.T./ Chen R.T., DeStefano F. // Vaccine adverse events: causal or coincidental?, *Lancet*, 1998, vol. 351 (pg. 611-2).
- Hornig M./ Hornig M., Briese T., Buie T., et al. // Lack of association between measles virus vaccine and autism with enteropathy: a case-control study, *PLoS ONE*, 2008, vol. 3 pg. E3140.
- Flaherty D.K.// "The vaccine-autism connection: a public health crisis caused by unethical medical practices and fraudulent science". *The Annals of Pharmacotherapy.* 45 (10): 1302 – 4. October 2011. doi:10.1345/aph.1Q318. PMID 21917556.
- Fombonne E./ Fombonne E., Chakrabarti S. // No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella-induced autism. *Pediatrics.* 2001 Oct;108(4).
- Taylor B./ Taylor B., Miller E., Lingam R., Andrews N., Simmons A., Stowe J. // Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study. *BMJ.* 2002 Feb 16;324(7334):393-6.
- Miller E.// Measles-mumps-rubella vaccine and the development of autism. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2003 Jul;14(3):199-206.
- Halsey N.A./ Halsey N.A., Hyman S.L.// Measles-mumps-rubella vaccine and autistic spectrum disorder: report from the New Challenges in Childhood Immunizations Conference convened in Oak Brook, Illinois, June 12-13, 2000. *Pediatrics.* 2001 May;107(5): E84.
- Extract from report of GACVS meeting of 16-17 December 2002, published in the WHO Weekly Epidemiological Record on 24 January 2003. MMR and autism // https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/mmr/Dec_2002/en/
- Patja A./ Patja A., Davidkin I., Kurki T., Kallio M.J., Valle M., Peltola H.// Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during a fourteen-year prospective follow-up, *Pediatr Infect Dis J*, 2000, vol. 19 (pg. 1127-3).
- Wilson K./ Wilson K., Mills E., Ross C., McGowan J., Jadad A.// Association of autistic spectrum disorder and the measles, mumps, and rubella vaccine: a systematic review of current epidemiological evidence. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003 Jul;157(7):628-34.
- Taylor B./ Taylor B., Miller E., Farrington C.P., et al.// Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association, *Lancet*, 1999, vol. 353 (pg. 2026-9).
- Fombonne E./ Fombonne E., Zakarian R., Bennett A., Meng L., McLean-Heywood D.// Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations, *Pediatrics*, 2006, vol. 118 (pg. e139-50).

29. DeWilde S./ DeWilde S., Carey I.M., Richards N., Hilton S.R., Cook D.G. // Do children who become autistic consult more often after MMR vaccination?, *Br J Gen Pract*, 2001, vol. 51 (pg. 226-72).
30. Demicheli V./ Demicheli V., Rivetti A., Debalini M.G., Di Pietrantonj C. // Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD004407.
31. DeStefano F./ DeStefano F., Bhasin T.K., Thompson W.W., Yeargin-Allsopp M., Boyle C. // Age at first measles-mumps-rubella vaccination in children with autism and school-matched control subjects: a population-based study in metropolitan Atlanta, *Pediatrics*, 2004, vol. 113 (pg. 259-66).
32. Hideo Honda/Hideo Honda, Yasuo Shimizu, Michael Rutter // No effect of MMR withdrawal on the incidence of autism: a total population study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 46:6 (2005), pp 572 – 579.
33. Glickman G. / Glickman G., Harrison E., Dobkins K. // Vaccination rates among younger siblings of children with autism. *N Engl J Med*. 2017;377(11):1099-1101.
34. Kreesten Meldgaard Madsen/ Kreesten Meldgaard Madsen, M.D., Anders Hviid, M.Sc., Mogens Vestergaard, M.D., Diana Schendel, Ph.D., Jan Wohlfahrt, M.Sc., Poul Thorsen, M.D., Jørn Olsen, M.D., and Mads Melbye, M.D. // A Population-Based Study of Measles, Mumps, and Rubella Vaccination and Autism. *N Engl J Med* 2002; 347:1477-1482.
35. Jain A./ Jain A., Marshall J., Buikema A., Bancroft T., Kelly J.P., Newschaffer C.J. // Autism occurrence by MMR vaccine status among US children with older siblings with and without autism. *JAMA*. 2015 Apr 21;313(15):1534-40. doi: 10.1001/jama.2015.3077.
36. Becerra-Culqui T.A./ Becerra-Culqui T.A., Getahun D., Chiu V., Sy L.S., Tseng H.F. // Prenatal Tetanus, Diphtheria, Acellular Pertussis Vaccination and Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2018 Sep;142(3). pii: e20180120. doi: 10.1542/peds.2018-0120. Epub 2018 Aug 13.
37. Uno Y./ Uno Y., Uchiyama T., Kurosawa M., Aleksic B., Ozaki N. // The combined measles, mumps, and rubella vaccines and the total number of vaccines are not associated with development of autism spectrum disorder: the first case-control study in Asia. *Vaccine*. 2012 Jun 13;30(28):4292-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.01.093. Epub 2012 Apr 20.
38. Hilton S./ Hilton S., Petticrew M., Hunt K. // Combined vaccines are like a sudden onslaught to the body's immune system': parental concerns about vaccine 'overload' and 'immune-vulnerability'. *Vaccine*. May 2006. 24 (20): 4321 – 7. doi:10.1016/j.vaccine.2006.03.003. PMID 16581162.
39. Heron J./ Heron J., Golding J. // Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a prospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association, *Pediatrics*, 2004, vol. 114 (pg. 577-83).
40. Andrews N./ Andrews N., Miller E., Grant A., Stowe J., Osborne V., Taylor B. // Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association, *Pediatrics*, 2004, vol. 114 (pg. 584-91)47.
41. Offit P.A./ Offit P.A., Quarles J., Gerber M.A., et al. // Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? *Pediatrics*, 2002, vol. 109 (pg. 124-9).
42. Gerber J.S./ Gerber J.S., Offit P.A. // Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses". *Clinical Infectious Diseases*. February 2009. 48 (4): 456 – 61. doi:10.1086/596476. PMC 2908388. PMID 19128068. Lay summary – IDSA (2009-01-30).
43. Laupland K.B./ Laupland K.B., Davies H.D., Low D.E., Schwartz B., Green K., McGeer A. // Invasive group A streptococcal disease in children and association with varicella-zoster virus infection. Ontario Group A Streptococcal Study Group, *Pediatrics*, 2000, vol. 105 pg. E60.
44. Takahashi H./ Takahashi H., Suzumura S., Shirakizawa F., Wada N., Tanaka-Taya K., Arai S., Okabe N., Ichikawa H., Sato T. // An epidemiological study on Japanese autism concerning routine childhood immunization history. *Jpn J Infect Dis*. 2003 Jun;56(3):114-7.
45. Mrozek-Budzyn D./ Mrozek-Budzyn D., Kieltyka A., Majewska R. // Lack of association between measles-mumps-rubella vaccination and autism in children: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 May;29(5):397-400.
46. Baker J.P. // Mercury, vaccines, and autism: one controversy, three histories. *American Journal of Public Health*. February 2008. 98 (2): 244 – 53. doi:10.2105/AJPH.2007.113159. PMC 2376879. PMID 18172138.
47. Offit P. A. // Thimerosal and vaccines--a cautionary tale. *The New England Journal of Medicine*. September 2007. 357 (13): 1278 – 9. doi:10.1056/NEJMp078187. PMID 17898096.
48. Centers for Disease Control Prevention. Thimerosal in vaccines: a joint statement of the American Academy of Pediatrics and the Public Health Service, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1999, vol. 48 (pg. 563-5).
49. Verstraeten T./ Verstraeten T., Davis R.L., DeStefano F., et al. // Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases, *Pediatrics*, 2003, vol. 112 (pg. 1039-48).
50. Anders Hviid/ Anders Hviid, Michael Stellfeld, Jan Wohlfahrt, et al. // Association Between Thimerosal-Containing Vaccine and Autism *JAMA*. 2003; 290(13):1763-1766 (doi:10.1001/jama.290.13.1763).
51. Stehr-Green P./ Stehr-Green P., Tull P., Stellfeld M., Mortenson P.B., Simpson D. // Autism and thimerosal-containing vaccines: lack of consistent evidence for an association, *Am J Prev Med*, 2003, vol. 25 (pg. 101-6)
52. Nelson K.B./ Nelson K.B., Bauman M.L. // Thimerosal and autism? *Pediatrics*, 2003, vol. 111 (pg. 674-9).
53. Centers for Disease Control and Prevention. Frequently Asked Questions about Thimerosal". www.cdc.gov. Retrieved 21 February 2014.
54. Lidsky T.I. // "Is the Aluminum Hypothesis dead?". *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. May 2014. 56 (5 Suppl): S73 – 9. doi:10.1097/JOM.0000000000000063. PMC 4131942. PMID 24806729.
55. Karwowski M.P., Stamoulis C., Wenren L.M., Faboyede G.M., Quinn N., Gura K.M., Bellinger D.C., Woolf A.D. // "Blood and Hair Aluminum Levels, Vaccine History, and Early Infant Development: A Cross-Sectional Study". *Academic Pediatrics*. 18 (2): 161 – 165. March 2018. doi:10.1016/j.acap.2017.09.003. PMID 28919482.
56. Цунами детского аутизма: медицинская и психолого-педагогическая помощь / под ред. А.П. Чуприкова. – М.: Гнозис, 2017. – С. 113.
57. Pearson N./ Pearson N., Charman T., Happé F., Bolton P.F., McEwen F.S. // Regression in autism spectrum disorder: Reconciling findings from retrospective and prospective research. *Autism Res*. 2018 Dec;11(12):1602-1620. doi: 10.1002/aur.2035.
58. Гречаный, С.В. Проблемы и задачи психопатологического метода в диагностике психических расстройств раннего детского возраста. *Вопросы психического здоровья детей и подростков / С.В. Гречаный // Научно-практический рецензируемый журнал психиатрии, психологии, психотерапии и смежных дисциплин. – 2018. – № 1. – С. 12 – 19.*
59. Гречаный, С.В. Клинико-этологические аспекты речевого развития ребенка / С.В. Гречаный // *Клиническая психотерапия (инстинктивно-поведенческие и нейропсихологические модели) / под. ред. Ю.С. Шевченко. – М.:*

ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2018. — С. 76 — 116.

60. Гречаный С.В. Психопатологическая диагностика в раннем детском возрасте : учебное пособие для последипломного образования / С.В. Гречаный. — СПб: СПбГПМУ, 2017. — 96 с.

References

- American Psychiatric Association (2013). "Autism Spectrum Disorder. 299.00 (F84.0)". Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. pp. 50 — 59. doi:10.1176/appi.books.9780890425596. ISBN 978-0-89042-559-6.
- Mercer L./ Mercer L., Creighton S., Holden J.J., Lewis M.E.// Parental perspectives on the causes of an autism spectrum disorder in their children. *J Genet Couns.* 2006;15(1):41-50.
- Harrington J.W./ Harrington J.W., Rosen L., Garnecho A., Patrick P.A. // Parental perceptions and use of complementary and alternative medicine practices for children with autistic spectrum disorders in private practice. *J Devehav Pediatr.* 2006;27(2) (suppl): S156-S161.
- Gastañaduy P.A./ Gastañaduy P.A., Redd S.B., Fiebelkorn A.P., et al.// Division of Viral Disease, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, CDC. Measles—United States, January 1-May 23, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(22):496-499.
- V. N. Timchenko/ V. N. Timchenko, T. A. Kaplina, O.V. Bulina, O. A. Leonicheva, Zh.K. Xakizimana, E. V. Timofeeva// Aktual'ny'e problemy` korevoj infekcii, *Zhurnal Pediatr* 2017, tom 8, vy`pusk 3 str.120-129.
- Wing L./ Wing L., Gould J.// Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. *J Autism Dev Dis-ord.* 1979;9(1):11-29.
- Fombonne E.// Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr Res.* 2009;65(6):591-598.
- Brugha T.S./ Brugha T.S., McManus S., Bankart J., et al. // Epidemiology of autism spectrum disorders in adults in the community in England. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(5): 459 — 465.
- Y. S. Kim/ Y. S. Kim, B. L. Leventhal, Y.-J. Koh et al.//, Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample, *American Journal of Psychiatry*, vol. 168, no. 9, pp. 904 — 912, 2011.
- Dales L./ Dales L., Hammer S. J., Smith N.J.// Time trends in autism and in MMR immunization coverage in California. *JAMA.* 2001 Mar 7;285(9):1183-5.
- Gust D.A./ Gust D.A., Strine T.W., Maurice E., et al.// Underimmunization among children: effects of vaccine safety concerns on immunization status. *Pediatrics.* 2004;114(1): e16-e22.
- Zerbo O./ Zerbo O., Modarelli S., Goddard K., et al.// Vaccination Patterns in Children After Autism Spectrum Disorder Diagnosis and in Their Younger Siblings. *JAMA Pediatr.* 2018 May 1;172(5):469-475. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.0082.
- Wakefield A.J./ Wakefield A.J., Murch S.H., Anthony A., et al.// Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children, *Lancet*, 1998, vol. 351 (pg.637-41).
- Godlee F./ Godlee F., Smith J., Marcovitch H.// "Wakefield's article linking MMR vaccine and autism was fraudulent". *BMJ.* 342: c7452. January 2011. doi:10.1136/bmj.c7452. PMID 21209060.
- Bonhoeffer J./ Bonhoeffer J., Heininger U.// Adverse events following immunization: perception and evidence" *Current Opinion in Infectious Diseases.* 20 (3): 237 — 46. June 2007. doi:10.1097/QCO.0b013e32811ebfb0.
- Bustin/ Bustin, Stephen A.// Why There is no Link Between Measles Virus and Autism. *Recent Advances in Autism Spectrum Disorders — Volume I,* 2013-03-06. doi:10.5772/52844. ISBN 978-953-51-1021-7.
- Chen R.T./ Chen R.T., DeStefano F. // Vaccine adverse events: causal or coincidental?, *Lancet*, 1998, vol. 351 (pg. 611-2).
- Hornig M./ Hornig M., Briese T., Buie T., et al. // Lack of association between measles virus vaccine and autism with enteropathy: a case-control study, *PLoS ONE* , 2008, vol. 3 pg. E3140.
- Flaherty D.K.// "The vaccine-autism connection: a public health crisis caused by unethical medical practices and fraudulent science". *The Annals of Pharmacotherapy.* 45 (10): 1302 — 4. October 2011. doi:10.1345/aph.1Q318. PMID 21917556.
- Fombonne E./ Fombonne E., Chakrabarti S. // No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella-induced autism. *Pediatrics.* 2001 Oct;108(4).
- Taylor B./ Taylor B., Miller E., Lingam R., Andrews N., Simmons A., Stowe J. // Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study. *BMJ.* 2002 Feb 16;324(7334):393-6.
- Miller E.// Measles-mumps-rubella vaccine and the development of autism. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2003 Jul;14(3):199-206.
- Halsey N.A./ Halsey N.A., Hyman S.L.// Measles-mumps-rubella vaccine and autistic spectrum disorder: report from the New Challenges in Childhood Immunizations Conference convened in Oak Brook, Illinois, June 12-13, 2000. *Pediatrics.* 2001 May;107(5): E84.
- Extract from report of GACVS meeting of 16-17 December 2002, published in the WHO Weekly Epidemiological Record on 24 January 2003. MMR and autism // https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/mmr/Dec_2002/en/
- Patja A./ Patja A., Davidkin I., Kurki T., Kallio M.J., Valle M., Peltola H.// Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during a fourteen-year prospective follow-up. *Pediatr Infect Dis J,* 2000, vol. 19 (pg. 1127-3).
- Wilson K./ Wilson K., Mills E., Ross C., McGowan J., Jadad A.// Association of autistic spectrum disorder and the measles, mumps, and rubella vaccine: a systematic review of current epidemiological evidence. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003 Jul;157(7):628-34.
- Taylor B./ Taylor B., Miller E., Farrington C.P., et al.// Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association, *Lancet*, 1999, vol. 353 (pg. 2026-9).
- Fombonne E./ Fombonne E., Zakarian R., Bennett A., Meng L., McLean-Heywood D.// Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations, *Pediatrics,* 2006, vol. 118 (pg. e139-50).
- DeWilde S./ DeWilde S., Carey I.M., Richards N., Hilton S.R., Cook D.G. // Do children who become autistic consult more often after MMR vaccination?, *Br J Gen Pract* , 2001, vol. 51 (pg. 226-72).
- Demicheli V./ Demicheli V., Rivetti A., Debalini M.G., Di Pietrantonj C. // Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2:CD004407.
- DeStefano F./ DeStefano F., Bhasin T.K., Thompson W.W., Yeargin-Allsopp M., Boyle C.// Age at first measles-mumps-rubella vaccination in children with autism and school-matched control subjects: a population-based study in metropolitan Atlanta, *Pediatrics,* 2004, vol. 113 (pg. 259-66).

32. Hideo Honda/Hideo Honda, Yasuo Shimizu, Michael Rutter//No effect of MMR withdrawal on the incidence of autism: a total population study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 46:6 (2005), pp 572 – 579.
33. Glickman G./ Glickman G., Harrison E., Dobkins K.// Vaccination rates among younger siblings of children with autism. *N Engl J Med*. 2017;377(11):1099-1101.
34. Kreesten Meldgaard Madsen/ Kreesten Meldgaard Madsen, M.D., Anders Hviid, M.Sc., Mogens Vestergaard, M.D., Diana Schendel, Ph.D., Jan Wohlfahrt, M.Sc., Poul Thorsen, M.D., J rn Olsen, M.D., and Mads Melbye, M.D.// A Population-Based Study of Measles, Mumps, and Rubella Vaccination and Autism. *N Engl J Med* 2002; 347:1477-1482.
35. Jain A./ Jain A., Marshall J., Buikema A., Bancroft T., Kelly J.P., Newschaffer C.J. //Autism occurrence by MMR vaccine status among US children with older siblings with and without autism. *JAMA*. 2015 Apr 21;313(15):1534-40. doi: 10.1001/jama.2015.3077.
36. Becerra-Culqui T.A./ Becerra-Culqui T.A., Getahun D., Chiu V., Sy L.S., Tseng H.F.// Prenatal Tetanus, Diphtheria, Acellular Pertussis Vaccination and Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2018 Sep;142(3). pii: e20180120. doi: 10.1542/peds.2018-0120. Epub 2018 Aug 13.
37. Uno Y./Uno Y., Uchiyama T., Kurosawa M., Aleksic B., Ozaki N.// The combined measles, mumps, and rubella vaccines and the total number of vaccines are not associated with development of autism spectrum disorder: the first case-control study in Asia. *Vaccine*. 2012 Jun 13;30(28):4292-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.01.093. Epub 2012 Apr 20.
38. Hilton S./ Hilton S., Petticrew M., Hunt K.// Combined vaccines are like a sudden onslaught to the body's immune system': parental concerns about vaccine 'overload' and 'immune-vulnerability'. *Vaccine*. May 2006. 24 (20): 4321 – 7. doi:10.1016/j.vaccine.2006.03.003. PMID 16581162.
39. Heron J./ Heron J., Golding J.// Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a prospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association, *Pediatrics*, 2004, vol. 114 (pg. 577-83).
40. Andrews N./ Andrews N., Miller E., Grant A., Stowe J., Osborne V., Taylor B. // Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association, *Pediatrics*, 2004, vol. 114 (pg. 584-91)47.
41. Offit P.A./ Offit P.A., Quarles J., Gerber M.A., et al. // Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? *Pediatrics*, 2002, vol. 109 (pg. 124-9).
42. Gerber J.S./ Gerber J.S., Offit P.A. // Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses". *Clinical Infectious Diseases*. February 2009. 48 (4): 456 – 61. doi:10.1086/596476. PMC 2908388. PMID 19128068. Lay summary – IDSA (2009-01-30).
43. Laupland K.B./ Laupland K.B., Davies H.D., Low D.E., Schwartz B., Green K., McGeer A. // Invasive group A streptococcal disease in children and association with varicella-zoster virus infection. Ontario Group A Streptococcal Study Group, *Pediatrics*, 2000, vol. 105 pg. E60.
44. Takahashi H./ Takahashi H., Suzumura S., Shirakizawa F., Wada N., Tanaka-Taya K., Arai S., Okabe N., Ichikawa H., Sato T.// An epidemiological study on Japanese autism concerning routine childhood immunization history. *Jpn J Infect Dis*. 2003 Jun;56(3):114-7.
45. Mrozek-Budzyn D./ Mrozek-Budzyn D., Kiełtyka A., Majewska R.// Lack of association between measles-mumps-rubella vaccination and autism in children: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 May;29(5):397-400.
46. Baker J.P.// Mercury, vaccines, and autism: one controversy, three histories. *American Journal of Public Health*. February 2008. 98 (2): 244 – 53. doi:10.2105/AJPH.2007.113159. PMC 2376879. PMID 18172138.
47. Offit P. A. //Thimerosal and vaccines--a cautionary tale. *The New England Journal of Medicine*. September 2007. 357 (13): 1278 – 9. doi:10.1056/NEJMp078187. PMID 17898096.
48. Centers for Disease Control Prevention. Thimerosal in vaccines: a joint statement of the American Academy of Pediatrics and the Public Health Service, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1999, vol. 48 (pg. 563-5).
49. Verstraeten T./ Verstraeten T., Davis R.L., DeStefano F., et al.// Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases, *Pediatrics*, 2003, vol. 112 (pg. 1039-48).
50. Anders Hviid/ Anders Hviid, Michael Stellfeld, Jan Wohlfahrt, et al. //Association Between Thimerosal-Containing Vaccine and Autism *JAMA*. 2003; 290(13):1763-1766 (doi:10.1001/jama.290.13.1763).
51. Stehr-Green P./ Stehr-Green P., Tull P., Stellfeld M., Mortenson P.B., Simpson D.// Autism and thimerosal-containing vaccines: lack of consistent evidence for an association, *Am J Prev Med*, 2003, vol. 25 (pg. 101-6)
52. Nelson K.B./ Nelson K.B., Bauman M.L.// Thimerosal and autism? *Pediatrics*, 2003, vol. 111 (pg. 674-9).
53. Centers for Disease Control and Prevention. Frequently Asked Questions about Thimerosal". www.cdc.gov. Retrieved 21 February 2014.
54. Lidsky T.I. // "Is the Aluminum Hypothesis dead?". *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. May 2014. 56 (5 Suppl): S73 – 9. doi:10.1097/JOM.000000000000063. PMC 4131942. PMID 24806729.
55. Karwowski M.P., Stamoulis C., Wenren L.M., Faboyede G.M., Quinn N., Gura K.M., Bellinger D.C., Woolf A.D.// «Blood and Hair Aluminum Levels, Vaccine History, and Early Infant Development: A Cross-Sectional Study». *Academic Pediatrics*. 18 (2): 161 – 165. March 2018. doi:10.1016/j.acap.2017.09.003.PMID 28919482.
56. Czunami destkogo autizma: medicinskaya i psixologo-pedagogicheskaya pomoshh'. Pod red. A. P. Chuprikova. – M.: Gnozis, 2017. – S. 113
57. Pearson N./ Pearson N., Charman T., Happ F., Bolton P.F., McEwen F.S.// Regression in autism spectrum disorder: Reconciling findings from retrospective and prospective research. *Autism Res*. 2018 Dec;11(12):1602-1620. doi: 10.1002/aur.2035.
58. Grechanyy S. V.// Problemy` i zadachi psixopatologicheskogo metoda v diagnostike psixicheskix rasstrojstv rannego detskogo vozrasta. Voprosy` psixicheskogo zdorov`ya detej i podrostkov. Nauchno-prakticheskij recenziruemij zhurnal psixiatrii, psixologii, psixoterapii i smezhny`x disciplin. 2018 (18). – № 1. – S. 12-19.
59. Grechanyy S. V.// Kliniko-e`tologicheskie aspekty` rechevogo razvitiya rebenka / Grechanyy S. V. // Klinicheskaya psixoterapiya (instinktivno-povedencheskie i nejropsixologicheskie modeli) / Pod. Red. Yu. S. Shevchenko. M.: OOO «Izdatel'stvo «Medicinskoe informacionnoe agenstvo», 2018. – S. 76-116.
60. Grechanyy S. V.// Psixopatologicheskaya diagnostika v rannem detskom vozraste. Uchebnoe posobie dlya posle-diplomnogo obrazovaniya. SPb: SPbGPMU, 2017. – 96 s.

Авторский коллектив:

Гречаный Северин Вячеславович – заведующей кафедрой психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)295-06-46, +7-921-887-59-91, e-mail: svgrechany@mail.ru

Поздняк Вера Владимировна – доцент кафедры психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н., тел.: 8(812)295-06-46, +7-911-906-32-37, e-mail: egodoe@yandex.ru

Хуторянская Юлия Валерьевна – ассистент кафедры психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, тел.: 8(812)295-06-46, +7-904-616-44-49, e-mail: julia.khutoryanskaya@gmail.com

Кульбах Ольга Станиславовна – профессор кафедры общей и прикладной психологии с курсами медико-биологических дисциплин и педагогики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(812)295-06-46, +7-911-849-49-87, e-mail: os_koulbakh@mail.ru

Багатурия Георгий Отарович – доцент, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(812)295-06-46, +7-911-920-40-51, e-mail: geobag@mail.ru