

Аутистические нарушения поствакцинального периода у детей раннего и дошкольного возраста*

Г.В. Козловская¹, М.А. Калинина¹, В.Л. Котляров¹, Л.Г. Кузьменко²

¹ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН, 115522, Москва, Каширское ш., д. 34

²Кафедра детских болезней РУДН, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8

В статье анализируются случаи аутистических нарушений у детей после вакцинации. Дискуссия авторов посвящена риску развития данной патологии на фоне вакцинации у детей с отягощенным анамнезом.

Ключевые слова: аутизм, вакцинация, дифференцированный подход

Продолжительное время после открытия Э. Дженнером способа защиты от натуральной оспы иммунопрофилактика инфекционных заболеваний считалась важнейшим достижением медицины. Однако к концу XX столетия в практике и научной литературе стали накапливаться наблюдения о развитии осложнений после проведения профилактических прививок. В числе зарегистрированных заболеваний отмечались рассеянный склероз, эпилепсия, ревматоидный артрит, красная волчанка, системные васкулиты, сахарный диабет и, наконец, детский аутизм, распространённость которого в таких странах, как США и Канада, сравнивают с «эпидемией» [6, 9].

Более 40 лет, после опубликования в 1943 г. оригинальной статьи Каннера, детский аутизм считался редким заболеванием с распространённостью 2–4 случая на 10 тыс. детского населения. Дальнейшие исследования, проведённые в 1990-е гг., обнаружили возрастание числа случаев аутизма среди детей дошкольного возраста, распространённость которого, по мнению ряда авторов, превышает 60 случаев на 10 тыс. в детской популяции [3, 6, 8].

Причины отмеченного феномена широко обсуждаются. Среди них называется уточнение диагностических критериев и увеличение точности диагностики, распространение информации об аутизме среди населения, а также истинное генуинное увеличение распространённости аутистических расстройств вследствие вакцинирования против туберкулёза (BCG), гепатита В (HBV), а также против кори, паротита, краснухи (MMR) [4, 5].

В качестве важнейшего аргумента, подтверждающего вакцинальную гипотезу аутизма, служит чёткая хронологическая связь между введением вакцины и наступающими спустя 2–3 месяца изменениями психического состояния у детей. Выдвигались различные предположения, какой из факторов является решающим в возникновении аутистических нарушений – инфекционные агенты вакцин или сопутствующие химические соединения, например соли ртути, входящие в состав поливалентных вакцин. Достоверно не подтверждая влияние ни одной из предполагаемых причин, независимые исследования В. Taylor,

2006, М. Rutter, 2007 [5, 6] признали сложный генез заболевания, в котором участвуют комплексные генетические и экзогенные факторы.

Представление об аутизме как о нейродезинтегративном заболевании согласуется с гипотезой о нарушении процесса нейрогенеза инфекционными и иммунными факторами. У детей-аутистов были обнаружены врождённые особенности иммунитета, предрасполагающие к формированию аномальных иммунных реакций (недостаток иммуноглобулинов класса А, нарушение системы комплемента, структурные нарушения 0 аллели гена С 4В, связанные с поражением 6 хромосомы). На этом фоне происходит поражение нервной системы инфекционными факторами – напрямую на фоне иммунного дефицита или опосредованно. Так, персистенция инфекционного агента в матке у матери может запустить непосредственный, или триггерный иммунный ответ, следствием которого уже в эмбриональном периоде будет поражение мозга плода. Также, по мнению Roger F. Burger, Reed P. Warren, 1998, Y. Shoenfeld, A. Aron-maor, 2000, M. Hornig, W. Ian Lipkin, 2001 [2, 4, 7], может быть нарушен процесс миелинизации проводящих путей. По сообщениям Yakovlev P.I., Lecours A.R., 1967, Bartzokis G. etc, 2001 [1, 10], замедление процесса миелинизации сохраняется и после рождения ребёнка, иногда затягиваясь до пубертатного периода, что может служить причиной возникновения отклонений в поведении.

Обсуждая соотношение факторов пользы и опасности при проведении вакцинаций, исследователи Y. Shoenfeld, A. Aron-maor, 2000 [7] пришли к выводу, что в общей популяции для основной массы населения прививки полезны, защищая людей от заразных и смертельно опасных инфекций. Вместе с тем существуют индивидуумы, к числу которых относится и большинство детей-аутистов, обладающих врождённой иммунной недостаточностью, склонных после проведения вакцинаций к развитию особые аутоиммунных заболеваний, отличных от известных в медицине. В то же время ни патогенная роль инфекционных факторов, ни соединений ртути, содержащихся в препарате вакцин, в развитии аутистических нарушений не доказана. Таким образом, задачей исследователей является выявление групп риска, обладающих специфической чувствительностью к иммунизации.

Данное сообщение посвящено обсуждению предварительных результатов клинических наблюдений, собранных сотрудниками отдела раннего детского возраста НЦПЗ РАМН. К исследованию данной темы привело увеличение числа амбулаторных пациентов раннего и дошкольного возраста, страдающих рас-

*Статья была опубликована в 2010 г. в журнале «Земский врач» № 3.

стройствами аутистического спектра. За период наблюдения с 2004 по 2009 гг. такие пациенты составили более трети от числа первично обратившихся за консультацией. В группу наблюдения вошли 125 больных (92 мальчика и 33 девочки). Возраст пациентов составлял 2,5–5 лет (средний возраст $4 \pm 1,6$ лет).

Психическое состояние детей из группы наблюдения определялось аутистическим синдромом регрессивного типа. В структуре аутистических расстройств отмечалось автономное поведение, аутистическая отгороженность, псевдоглухота, однако сохранялась способность к визуальному контакту при эмоциональной стимуляции, нечётко выражены были симптомы тождества, кататонические стереотипии. Обращали также внимание фрагментарность речи, примитивность игровых занятий. На этом фоне отмечались очерченные психотические эпизоды длительностью от 2 до 6 месяцев в виде диффузного кататонического возбуждения с рудиментарными галлюцинаторными и бредовыми симптомами.

В неврологическом статусе очаговых нарушений выявлено не было. По сравнению с типичными эндогенными нарушениями у детей группы высокого риска по пизофрении неврологические нарушения были незначительными, преимущественно в виде диффузной гипотонии и отдельных глазных симптомов в системе иннервации зрения. При ЭЭГ-исследовании выявлялись функциональные нарушения коркового, стволового и диэнцефального генеза. MRT-исследования очаговой симптоматики не выявляли.

В соматическом состоянии обследуемых детей отмечались функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, склонность к атипичным аллергическим реакциям. У большинства пациентов были обнаружены соединительнотканые стигмы в виде избыточной подвижности в суставах, эхо-кардиологически подтверждённой патологии MARS: отклонения расположения хорд в левом и правом желудочках, открытое овальное окно, нарушения проводимости в левом, правом желудочке и др.

Двадцать из 125 детей были специально обследованы по поводу аномалий вилочковой железы. У всех 20 детей было обнаружено увеличение вилочковой железы в сравнении с возрастом, нестабильные титры антител после вакцинации, в частности отсутствие ожидаемого появления антител против возбудителей коревой и дифтерийной инфекции.

Для уточнения диагноза проводился ряд исследований системы аутоиммунитета (лаб. молекулярной биохимии НИЦПЗ РАМН – зав. Т.П. Ключник). Определяли уровень антител к фактору роста нервов (ААТ ФРН), антител к общему белку миелина (ОБМ), лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и её ингибитора α_1 -антитрипсина. Хотя по тяжести психическое состояние детей достигало психотического уровня, иммунологические нарушения были выражены умеренно. По результатам обследования, уровень антител к ФРН и ОБМ отличался от нормы, повышаясь до 0,95 ед. опт. пл. или снижаясь до 0,5. Уровень лейкоцитарной эластазы, отражающей состояние врождённого иммунитета, был повышен (200–280 ед.), α_1 -антитрипсин также был повышен до 30–50 ед. Таким образом, иммунологические нарушения затрагивали состояние врождённого и приобретённого аутоиммунитета. Следует отметить, что матери обследованных детей по клиническим проявлениям относились к группе «практически здоровых», тем не менее у них при динамическом обследовании также отмечались повышенные титры ААТ к ФРН и ЛЭ.

Возраст формирования аутистических нарушений составлял от 10 месяцев до 3 лет. Как выяснилось из анамнеза, манифестация заболевания была связана в

основном с применением вакцины АКДС (коклюшно-дифтерийно-столбнячный анатоксин), в нескольких случаях – живой полиомиелитной вакцины. В отдельных случаях психическим расстройствам предшествовали длительные соматические заболевания с аутоиммунным компонентом (скарлатина, васкулит).

У 35,2 % пациентов начало заболевания было острым, с подъёмом температуры от 37,5 до 39 °С. В дальнейшем после нормализации температуры появлялись аутистические нарушения и регресс в развитии. Чаще всего утрачивалась активная речь (сначала ограничивалось её использование для коммуникации, затем появлялись нарушения грамматического строя речи, нарастала формализация, построение предложений в неопределённо-личной форме). Реже встречались расстройства элементарных навыков самообслуживания.

В остальных случаях аутистические нарушения поведения нарастали постепенно после относительно благополучного периода нервно-психического развития до проведения вакцинации, однако более отчётливо – спустя 1–2 месяца после проведения прививки. Ведущими психическими нарушениями были утрата зрительного контакта, познавательных и игровых интересов, снижение речевой активности. Если к моменту проведения иммунизации навыки опрятности не были сформированы, то дальнейшее развитие их надолго задерживалось. В дальнейшем в течение нескольких лет состояние детей определялось аутистическим синдромом регрессивного типа.

В семьях обследуемых детей у родителей обнаруживалась наследственная отягощённость психическими нарушениями из круга пизофрении, в т. ч. шизотипальные личностные расстройства и случаи пизофрении. В акушерском анамнезе матерей пробандов из группы наблюдения обнаруживались случаи самопроизвольных аборт, бесплодие, подозрение на внутриматочное инфицирование (цитомегаловирусная инфекция, герпес, неуточнённые инфекции). Беременности пробандами были, как правило, повторными. Течение их практически у всех детей (92,0 %) сопровождалось антенатальными нарушениями (угроза самопроизвольного аборта, вялое шевеление плода, в отдельных случаях низкий вес плода при доношенной беременности – 2,3–2,7 кг). Постнатальный период с первого месяца жизни до манифестации аутистических расстройств сопровождали специфические особенности нервно-психического развития по типу шизотипического диатеза.

В целях коррекции аутистических нарушений были сделаны попытки проведения лечения традиционными нейролептическими средствами в соответствии с возрастом, но данные состояния оказались в большинстве случаев резистентными к терапии.

Предварительные результаты исследования позволяют сделать вывод, что все дети из группы наблюдения уже в ранний преморбидный период обладали рядом особенностей функционирования нервной, иммунологической систем, а после проведения иммунизации отличались парадоксальными иммунными реакциями.

Обращает внимание своеобразие клинической картины аутистических проявлений: преобладание стойких когнитивных нарушений, приближающихся по тяжести к аутизму типа Каннера при стёртости, диссоциированности собственно аутистических проявлений, напоминающих клинику рано начавшейся детской пизофрении. Типичным для всех обследованных детей был регрессивный характер динамики аутистических нарушений, что, судя по данным литературы, отличает постпрививочный вариант аутизма, а некоторые авторы квалифицируют это состояние как де-

менцию с демиелинизацией проводящих нервных путей [7, 9]. Иммунная система у детей обследуемой группы также отличалась врождёнными особенностями, о чём свидетельствует состояние тимуса, а также гипореактивные иммунологические реакции, аналогично случаям рано начавшейся шизофрении.

Описанные расстройства представляют отдельную группу аутистических нарушений, развившихся у детей с определёнными врождёнными особенностями нервной и иммунной систем. Эти дети уже в раннем возрасте относились к группе риска, однако в связи с неразработанностью проблемы известные из анамнеза факты не могли быть оценены объективно.

Таким образом, результаты исследования представляют новые сведения, которые по многим признакам укладываются в названную выше иммунную гипотезу поствакцинальных осложнений. Полученные результаты позволяют говорить о необходимости изучения данной проблемы, требуют разработки дифференцированных подходов к проведению иммунизации детей из групп повышенного риска по психической и смежным случаям патологии.

Литература

1. Bartzokis G., Beckson M., Lu P.H., Nuechterlein K.H., Edwards N., Mintz J. Age-related changes in frontal and temporal lobe volumes in men: a magnetic resonance imaging study // *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58: 461–465.
2. Burger R.A., Warren R.P. Possible immunogenesis basis for autism // *MRDD Research Reviews* 1998; 4: 137–141.
3. Horning M., Lipkin W.I. Infections and immune factors in the pathogenesis of neurodevelopmental disorders: Epidemiology, hypotheses and animal models // *MRDD Research Reviews* 2001; 7: 200–210.
4. O'Dell L., Bronlow C. Media reports of links between MMR and autism: a discourse analysis // *Brit J Learn Disabil* 2005; 33; 4: 194–199.
5. Pleasure D., Soulika A., Singh S.K., Gallo V., Bannerman P. Inflammation in white matter: Clinical and pathophysiological aspects // *MRDD Research Reviews* 2006; 12; 2: 141–147.
6. Rutter M. Incidence of autism spectrum disorders: Changes over time and their meaning // *Acta Paediatric* 2007; 94; 1: 2–15.
7. Shoenfeld Y., Aron-Maor A. Vaccination and autoimmunity- Vaccinosis: A dangerous liaison? // *J Autoimmun* 2000; 14: 1–10.
8. Taylor B. Vaccines and the changing epidemiology of autism // *Child: care, health and development* 2006; 32; 5: 511–519.
9. Wing L., Potter D. The epidemiology of autistic spectrum disorders: is the prevalence rising? // *MRDD Research Reviews* 2002; 8; 3: 151–161.
10. Yakovlev P.I., Lecours A.R. The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In: Minkowski A, ed. *Regional Development of the Brain in Early Life*. Oxford, UK: Blackwell; 1967: 3–70.

Autistic disorders following immunization in infants and preschool children

G.V. Kozlovskaya¹, M.A. Kalinina¹, V.L. Kotlyarov¹, L.G. Kuzmenko²

¹Research Center of Mental Health, RAMS, Moscow

²Department of Pediatrics, PFUR, Moscow

The article analyzes the cases of autistic disorders in children after vaccination. Authors discuss the factors predisposing to the development of post-vaccination complications, the pathogenesis of such complications, and ways of their correction.

Key words: autism, vaccination, differentiated approach