

Забозлаева И.В., Телешева Л.Ф., Малинина Е.В., Пилявская О.И., Никушкина К.В., Орнер И.Н., Мануйлов Г.В.

Иммунологические показатели у детей с расстройствами аутистического спектра

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Кафедра психиатрии, НИИ Иммунологии Южно-Уральского государственного медицинского университета, г. Челябинск

Zabozlaeva I.V., Telesheva L.F., Malinina E.V., Pilyavskaya O. I., Nikushkina K.V., Orner I.N., Manuylov G. V.

Immunological indicators at children with autism spectrum disorders

Резюме

Представлены результаты исследования показателей иммунитета у 96 пациентов в возрасте от 3 до 11 лет с РАС. Изучение клеточного иммунитета показало наибольшее количество лейкоцитов в периферической крови у детей с задержками развития речи и аутистическим поведением, у пациентов с синдромом Каннера повышение абсолютного количества Т-цитотоксических и лимфоцитоподобных NK клеток, что может свидетельствовать об активации иммунитета. В показателях гуморального иммунитета у детей с атипичным аутизмом IgA выше, но не выходит за пределы референсных значений. Полученные данные могут расширить представления о природе расстройств аутистического спектра, участие иммунной системы в данных нарушениях, объективизировать состояние нервной системы и позволят разработать патогенетические подходы в терапии.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра (РАС), шизотипический диатез, Т-цитотоксические лимфоциты, лимфоцитоподобные NK клетки, иммуноглобулины

Summary

Presents the results of a study on indicators of immunity 96 in children aged 3 to 11 years with autism spectrum disorders. The study of immunity by flow cytofluorometry showed the highest number of leukocytes in peripheral blood is typical for children with delays in language development and autistic behavior, and for patients with Kanner syndrome increase in the absolute number of T-cytotoxic and limfocitopodobnye NK cells that may be indicative of immune activation. Of the results of the study of humoral immunity showed that in children with atypical autism IgA is higher but does not exceed the reference values. The data obtained can expand understanding of the nature of autism spectrum disorders involving the immune system, to objectify the condition of the nervous system, and enable the development of pathogenetic approaches to the treatment.

Key words: autism spectrum disorders (ASD), schizotypal diathesis, dizontogeneza, cytotoxic T-lymphocytes, NK cells limfocitopodobnye immunoglobulins

Введение

Аутизм в детстве представлен кругом расстройств, характеризующихся нарушением психического развития, трудностями общения с окружающими, расстройствами речи, моторики, стереотипной деятельностью и поведением, приводящими к социальной дезадаптации. В последние десятилетия интерес к проблеме детского аутизма объясняется отсутствием точных знаний о его этиологии и патогенезе, несовершенством классификации, недостаточной разработанностью вопросов терапии и коррекции. Границы понятия детский аутизм по сравнению с первоначальной трактовкой Л. Каннер в 1943г. существенно изменились. С учетом клинической гетерогенности детского аутизма введено понятие «расстройства

аутистического спектра» [1, 8, 9, 10, 11, 12]. Клиническая неоднородность расстройств аутистического спектра (РАС) делает необходимым изучение причин их происхождения.

Существует гипотеза о потенциальной роли дисфункции иммунной системы при аутизме. У лиц с РАС отмечается низкий уровень иммуноглобулинов, а именно снижение IgM и IgG имеет корреляцию с тяжестью поведенческих симптомов. Хотя снижение общего уровня иммуноглобулинов является неясным, вполне возможно, что дефект в общем сигнальном пути приводит к нарушениям развития нервной и иммунной систем. В последнее время все больше обсуждается гипотеза об инфекционной и токсической причине аутизма. Так, изменения кле-

точного иммунитета, характеризующиеся уменьшением активности натуральных киллеров, понижением процентного количества Т-хелперов, повышением интерлейкинов, активация тучных клеток, увеличивают чувствительность к действию различных токсических веществ у детей с РАС [3, 4, 6, 13].

По данным ряда исследований показана связь поведенческих нарушений у пациентов с РАС с измененным уровнем цитокинов в плазме. Некоторые из них продемонстрировали, что изменение количества концентрации цитокинов в крови такие как, повышение в плазме макрофагального ингибирующего фактора (MIF), лептина, снижение бета-трансформирующего фактора роста (TGF- β), связаны с тяжестью аутистических расстройств. Было установлено, что уровень титра антител к фактору роста нервов (ФРН) при аутистических расстройствах служит одним из диагностических критериев [2, 4, 5, 7].

Поскольку речь идет о нарушениях развития нервной системы, то необходима объективизация состояния, определение остроты, тяжести патологического процесса ЦНС и мониторинг развития заболевания. Благодаря внедрению метода проточной цитофлюориметрии значительно расширились возможности анализа клеток иммунной системы, диагностики аутоиммунных заболеваний [4].

Поиск биологических маркеров аутизма определяет научно-практическую значимость исследования, посвященного изучению участия иммунной системы в патогенезе расстройств аутистического спектра у детей.

Целью настоящего исследования явилось изучение иммунологических показателей при расстройствах аутистического спектра.

Материал и методы

В клиническом исследовании приняло участие 96 пациентов: 75 мальчиков и 21 девочка в возрасте от 3 до 11 лет. В работу включались дети с расстройствами аутистического спектра, а именно с синдромом Каннера, атипичным аутизмом. С целью сравнения клинических и иммунологических показателей были включены дети с задержками речевого развития с аутистическими формами поведения. Верификация диагноза опиралась на критерии МКБ – 10 рубрики F 84 «Общие нарушения психологического развития». Критериями исключения являлась генетически обусловленная (хромосомно – обменная) и другая патология с аутистическими чертами.

Использовались методы исследования:

1. Клинико-психопатологический, клинико-анамнестический и клинико-динамический, с целью выявления симптомов аутизма согласно диагностическим критериям международной классификации болезней (МКБ – 10).

2. Определение количества форменных элементов крови, их процентное соотношение и абсолютное количество, фагоцитарная активность нейтрофилов, активность и интенсивность фагоцитоза, CD-типирование лимфоцитов, общее количество иммуноглобулинов с использованием тест-систем для цитофлюориметрии на проточном цитометре Navios Beckman Coulter.

3. Статистический метод достоверности различий критерий Kruskal-Wallis.

Всем пациентам была проведена иммунограмма 3 уровня, с оценкой показателей: общеклинических, процентное соотношение и абсолютное количество форменных элементов крови, НСТ – тесты (гематокрит), элементов клеточного (фагоцитарная активность нейтрофилов, активность и интенсивность фагоцитоза, определение различных популяций лимфоцитов (CD-типирование): количество Т- и В-лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс (IRI) – соотношение Т-хелперов и Т-цитотоксических клеток и гуморального иммунитета. Определялись иммуноглобулины IgA, IgM, IgG (их концентрация увеличивается при острых, впервые возникающих и хронических инфекциях), а также фрагменты комплекта С3-С5 (комплекс белков, присутствующих в крови постоянно и предназначенных для гуморальной защиты организма от действия чужеродных агентов, участвует в реализации иммунного ответа организма).

Результаты и их обсуждение

Пациенты были разделены на 3 группы: для сравнения была выделена 1-я – с задержкой речевого развития и аутистическими формами поведения (n=25), 2-я – с атипичным аутизмом (n=35); 3-я – с синдромом Каннера (n=36). Первичное обращение к психиатру во всех группах приходилось на первый возрастной критический период детского возраста – 3-4 года. Причинами служили аутистические формы поведения, затрудняющие адаптацию в детском коллективе: трудности общения со сверстниками с предпочтением играть в одиночестве, избегания взгляда «глаза в глаза», двигательные стереотипы (бег по кругу, атетозоподобные движения в пальцах рук, ходьба на цыпочках), склонность к рутинному порядку. Имелись речевые особенности в виде нарушений произносительной стороны, ритма, темпа, отсутствия интонаций, коммуникативных функций с неспособностью поддержать диалог, преобладанием эхолалий, лепета, использованием отдельных коротких слов, отсутствием фраз. Игровая деятельность была однообразной, с использованием неигровых предметов (дверей, воды, палочек). Дети были не способны удерживать внимание на занятиях, понимать инструкции и выполнять задания, были беспокорны, неусидчивы, негативны.

В клинической картине у пациентов с задержкой речевого развития была нарушена произносительная сторона, с редкими эхолалиями, ограниченным словарным запасом и отсутствием развернутых фраз. В поведении отмечались избирательность в общении, однообразные, стереотипные игры. У детей с атипичным аутизмом аутистические формы поведения и нарушения речи возникли после периода нормального развития в результате перенесенного регресса в возрасте 12 – 18 месяцев, либо на фоне проявлений шизотипического диатеза (отсутствие реакции на голод и дискомфорт, застывший взгляд «в никуда», ритуальное поведение при засыпании, приеме пищи, одевании, негативное отношение к матери или амбивалентная симбиотическая связь с нею, ри-

Таблица 1. Показатели иммунитета у детей с аутистическими расстройствами

Показатель	Группа 1 (M±δ) (n=25)	Группа 2 (M±δ) (n=35)	Группа 3 (M±δ) (n=36)	Достоверность различий (p)
Колич. лейкоцитов $\times 10^9$	9,06±2,6*	7,2±2,2*	7,86±2,4*	P=0,01
Колич. лимфоцитов, %	2,56±1,26	1,97±1,18	2,13±1,47	P=0,09
Колич. нейтрофилов, %	5,3±2,3	4,4±1,7	4,5±1,8	P=0,02
Колич. моноцитов, %	1,1±1,05*	0,75±0,5*	0,8±0,3*	P=0,03
Активность фагоцитоза нейтрофилов, %	36,7±19,0	39,4±15,4	37,4±12,8	P=0,5
НСТ- спонтанная активность, %	21,6±10,3	20,1±9,4	23,9±9,79	P=0,2
НСТ- спонтанный индекс	0,4±0,2	0,33±0,1	0,39±0,1	P=0,3
T-лимф. (CD3+), абсол. $\times 10^9$	2520,2±1095,0	1972,7±675,9	2153,6±891,9	P=0,1
T-хелперы (CD3+CD4+), абсол. $\times 10^9$	1335,0±512,4	1059,0±433,0	1189,5±524,5	P=0,1
T-цитоток. (CD3+CD8+), абсол. $\times 10^9$	979,4±482,1*	671,8±257,9*	761,4±385,4*	P=0,03
Иммунорегуляторный индекс	1,85±1,89	1,64±0,4	1,63±0,4	P=0,7
T НК-лимфоциты (CD3+CD56+), абсол. $\times 10^9$	79,7±62,4	66,3±55,5	83,4±116,6	P=0,4
NK-лимфоциты (CD3-CD56+), абсол. $\times 10^9$	441,5±228,8*	279,5±155,6*	336,6±220,8*	P=0,01
B-лимфоциты (CD3-CD19+), абсол. $\times 10^9$	616,1±394,7	485,2±242,5	536,0±386,3	P=0,4
Ig A общ., г/л	1,28±1,0*	2,08±1,3*	1,71±1,3*	P=0,04
Ig M общ., г/л	1,9±1,2	2,0±0,95	1,9±1,3	P=0,5
Ig G общ., г/л	12,2±4,4	14,1±4,6	14,9±5,4	P=0,1
C3 компонент комплемента мг/мл	0,7±0,2	0,8±0,2	0,9±0,2	P=0,1
C5 компонент комплемента мг/мл	0,1±0,1	0,1±0,1	0,09±0,02	P=0,5

* статистически достоверные различия

гидные игровые манипуляции с предметами неигрового назначения). У пациентов с процессуальным аутизмом манифестация симптоматики определялась кататонно-регрессивным приступом с появлением аутистической отрешенности: дети становились замкнутыми, апатичными, переставали радоваться новым игрушкам, погружались в свой собственный мир. Затем присоединялись проявления регресса высших психических функций с постепенной утратой речи, появлением эхолалий, «птичьего языка», вплоть до полного мутизма; распадом интеллектуальных, моторных функций (с утратой ходьбы, ползанием на коленях), потерей навыков опрятности. Игровая деятельность представляла отказ от игрушек и заменялась стереотипными действиями с предпочтением использования неигровых предметов: открывание и закрывание дверей, потряхивание бутылочек, баночек, составление в ряд, с архаичными формами поведения (облизыванием, обнюхиванием предметов, людей). Кататонические нарушения проявлялись периодами возбуждения, двигательными однообразными стереотипными движениями кистями рук, взмахами руками, кружением, навязчивыми движениями в виде маятника, прыжками на месте. У детей с синдромом Каннера в преморбиде отмечался дизонтогенез по типу задержки развития: первые слова появились после 3-х лет, фразы к 4-5 годам, с ограниченным запасом, речь была невнятной, дизартричной, с эхолалиями, штампами, нарушением коммуникативных функций, неспособностью поддержать диалог. В поведении отмечались стереотипная игровая деятельность, сверхценное отношение к отдельным игрушкам и их де-

талям, трудности адаптации в детском коллективе, игры в одиночестве, избегание взгляда «глаза в глаза», двигательные стереотипии, склонность к рутинному порядку. В поведении отмечались аутистические формы общения и стереотипная игровая деятельность, которая проявлялась однообразными действиями в виде верчения, постукивания предметов, с отсутствием сюжета, сверхценное отношение к отдельным игрушкам и их деталям (например, к колесам машинок, мягким игрушкам), повышенный интерес к неигровым предметам железкам, лентам, веревочкам, шнуркам, бытовым объектам. Дети фиксировались на определенных игрушках, придавали им роль символа других предметов и людей, своеобразная «зачарованность» играми.

Сравнительная характеристика иммунитета была проведена по группам. Так, при исследовании клеточного иммунитета установлено, что наибольшее количество лейкоцитов в периферической крови характерно для детей с задержками развития речи и аутистическим поведением, а для пациентов с синдромом Каннера повышение абсолютного количества T-цитотоксических и лимфоцитоподобных НК клеток, что может свидетельствовать об активации иммунитета.

Анализ результатов изучения гуморального иммунитета показал, что у детей с атипичным аутизмом IgA выше, чем при синдроме Каннера и задержках речевого развития с аутистическим поведением, но не выходит за пределы референсных значений. Показатели уровней IgG, IgM, фрагментов комплемента C3-C5 не различались.

Изменения показателей клеточного иммунитета продемонстрировали уменьшение активности НК клеток, понижение процентного количества Т-хелперов, повышение интерлейкинов, активацию тучных клеток, что увеличивает чувствительность нервной системы у детей с аутистическими расстройствами к действию различных токсических веществ. Показатели клеточного и гуморального иммунитета представлены в табл. 1.

Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об изменениях показателей клеточного иммунитета. Так, уменьшение активности НК клеток у детей с синдромом Каннера может говорить о снижении активности врожденного иммунитета, что увеличивает чувствительность нервной системы этих детей к воздействию различных патогенных факторов (иммунизация, стресс, экология, неправильное питание и т.д.). Представленные результаты настоящей работы демонстрируют необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении для расширения представления биологической гипотезы природы расстройств аутистического спектра с участием иммунной системы, а также определить острую, тяжесть патологического процесса и позволить разработать патогенетические подходы в терапии. ■

Забозлаева И. В. – к. м. н., доцент кафедры психиатрии, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский Государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск; **Телешева Л.Ф.** – д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский Государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск; **Малинина Е. В.** – д. м. н., доцент, заведующий кафедрой психиатрии, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский Государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск; **Пилявская О.И.** – к. м. н., доцент кафедры психиатрии, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский Государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск; **Никушкина К.В.** – к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ иммунологии ГБОУ ВПО «Южно-Уральского Государственного медицинского университета» Минздрава России, г. Челябинск; **Орнер И.Ю.** – к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ иммунологии ГБОУ ВПО «Южно-Уральского Государственного медицинского университета» Минздрава России, г. Челябинск; **Мануйлов Г.В.**, врач-ординатор кафедры психиатрии, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский Государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск. Автор, ответственный за переписку – **Забозлаева И. В.**, 454087 г. Челябинск, ул. Кузнецова 2 «а», тел. (351)-269-73-50, e-mail: zabazl@mail.ru.

Литература:

1. Башина В. М. Аутизм в детстве / В.М. Башина. – М.: Медицина, 1999. – 240 с.
2. Башина В. М., Горбачевская Н. Л., Ключник Т. П. и др. Возрастной фактор в патогенезе инфантильного аутистического психоза // Исцеление: Альманах. – Вып. 2. – М., 1995. – С. 440-444.
3. Забозлаева И.В. Показатели иммунитета у детей с аутистическими расстройствами // Российский иммунологический журнал. 2015, том 9 (18). №2 (2). С. 26 – 29.
4. Зурочка А.В., Хайдуков С.В., Кудрявцев И.В., Черешнев В.А. Протоочная цитаметрия в медицине и биологии. – Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2013. – 552 с.
5. Ишханова С.Ю., Маслова О.А., Ермакова С.А., Ключник Т.П. Аутоантитела к нейротрофинам при дисгенезиях мозга // Материалы 9-ой научно-практической конференции неврологов «Нейроиммунология». – Санкт-Петербург, 24-27 апреля 2000. – С.51-52.
6. Ключник Т.П. Аутоантитела к фактору роста нервов при невропсихических заболеваниях и нарушениях развития нервной системы: Дисс...д-ра биол. наук. – М., 1997. – 186 с.
7. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В. Перспективы развития нейроиммунопатологии // Материалы 9-ой научно-практической конференции неврологов «Нейроиммунология». – Санкт-Петербург, 24-27 апреля 2000. – С.65-66.
8. Малинина Е.В., Забозлаева И.В., Саблина Т.Н., Сединкин А.А. Аутизм, эпилепсия и эпилептиформная активность // Психиатрия. 2013. № 4 (60). С. 11–15. Аутизм, эпилепсия и эпилептиформная активность // Психиатрия. 2013. № 4 (60). С. 11–15.
9. Малинина Е.В., Супрун С.А., Забозлаева И.В. Аутизм, эпилептиформная активность и эпилепсия // Доктор. Ру. 2012. № 5 (73). С. 70–74.
10. Расстройства аутистического спектра у детей. Научно-практическое руководство / Под ред. Н. В. Симашковой. – М.: Авторская академия, 2013. – 264 с. ил.
11. Тизанов А. С., Башина В.М. Современные подходы к пониманию аутизма в детстве // Журнал неврологии и психиатрии. 2005. №105(8). С. 4 – 13 .
12. Gillberg С. Психиатрия детского и подросткового возраста/ С. Gillberg, L. Hellgren Под ред. К. Гиллберга и Л. Хеллгрена, рус. Изд. Под общей редакцией академика РАМН П.И. Сидорова; пер. со швед. Ю.А. Макковеевой. – М.: «ГЭОТАР-МЕД», 2004. – 544с.
13. Goines P., Judy Van de Water. Material infection and immune involvement in autism. Trends Mol Med. 2011; 17(7): 389-394.