

ИССЛЕДОВАНИЯ ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ РАННИМ ДЕТСКИМ АУТИЗМОМ

Горина А.С., Колесникова Л.И., Козлова Л.С.,
Михнович В.И., Поляков В.М., Рупышев А.В.

Институт педиатрии и репродукции человека ГУ НЦ МЭ ВШЦ СО РАМН, Россия

Резюме. В последние годы показано, что происходит рост числа детей, страдающих ранним детским аутизмом, который сопровождается рядом нарушений в иммунной системе. Возможно, эти нарушения связаны с дисбалансом в интеграционных процессах между нервной и иммунной системами. В настоящей работе проведено исследование состояния иммунной системы у больных детей. В результате выявлены изменения в клеточном звене иммунитета, которые характеризовались снижением цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8), что сопровождалось нарушением иммунорегуляторного индекса. В гуморальном звене иммунитета происходят нарушения в системе воспалительных реакций. Провоспалительные цитокины, такие как интерферон- γ , фактор некроза опухоли- α и макрофагальный белок воспаления - 1β значительно повышены. Полученные нами изменения в иммунном статусе у детей с РДА указывают на проявления атопического синдрома что, возможно, происходит на фоне нарушения детоксикационной функции печени и дисбиоза кишечника. Всё это, на наш взгляд, является результатом комплексного аллергенно-токсического воздействия на организм ребёнка и в частности на нервную систему. Вероятно, выявленные изменения расширяют существующие представления о иммунологических компонентах патогенеза данного заболевания.

Ключевые слова: ранний детский аутизм, лимфоциты, цитокины.

Gorina A.S., Kolesnikova L.I., Kozlova L.S., Michnovich V.I., Polyakova V.M., Rupyshv A.V.

STUDY OF IMMUNITY OF CHILDREN WITH EARLY AUTISM

Abstract. Based on previous studies, it is shown that the number of children with autism have been growing, often accompanied by some disturbances of immune system. Maybe, these disturbances are connected with imbalance in the integral processes between nervous and immune system. The state of immune system of sick children has been analyzed. As the result abnormalities in the cellular immunity have been evaluated. They were characterized by decrease of CD8 T-cells accompanied by disturbance of immunoregulatory index. Aberrant cytokine profiles in the inflammatory response system have been noticed. Significantly increased levels of IFN γ , TNF α and MIP- 1β have been shown. The changes we have gotten in immune system indicate the display atopic syndrome, that probably takes place on the background of disturbance of liver detoxification and dysbiosis of intestine. We think, that all these happen as a result of complex allergic and toxic influence on child's organism, and nervous system in particular. Probably, studied abnormalities expend the current understanding of immunological components of pathogenesis in this disease. (*Med.Immunol.*, 2004, vol.6, № 1-2, pp 143-146)

Введение

Ранний детский аутизм (РДА) относится к группе первазивных расстройств развития и представ-

ляет собой комплексное нарушение. Патологические проявления при РДА наблюдаются во всех сферах психической деятельности и приводят к выраженной дезадаптации ребенка. Аутизм является симптомным нарушением дисфункции мозга, которая может быть вызвана различными отклонениями в функционировании ведущих регуляторных систем, таких как, нейротрансмиттерная, гормональная и иммунная [3, 9].

Несмотря на многочисленные научные разработки, аспекты и гипотезы, представленные в современ-

Адрес для переписки:

Горина Анна Сергеевна, 664033, Иркутск,
ул. Тимирязева, 16. Научный центр медицинской
экологии ВС НЦ СО РАМН. Институт педиатрии
и репродукции человека.

Тел.: (3952) 20-76-36, факс (3952) 20-76-36.

E-mail: aefgorin@canada.com

ной литературе, этиология, патогенез и, следовательно, обоснованные методы и способы лечения этого заболевания остаются не ясными.

За последние 5 лет произошло широкое распространение данной патологии и выявление большого полиморфизма сопутствующих симптомов,отягощение течения заболевания. Это способствовало исследованию интегральных взаимодействий между нейроэндокринной и иммунной системами при аутических расстройствах [1, 4, 13]. Для выявления роли изменений в иммунной системе при формировании раннего детского аутизма нами представлены результаты исследований, демонстрирующие отклонения в содержании популяций клеток и ряда гуморальных факторов иммунитета у детей с данной патологией.

Материалы и методы

Характеристика обследуемых групп

С целью выявления изменений в иммунной системе детей, страдающих аутизмом, и для анализа полученных данных в плане их патогенетического и диагностического значения нами было обследовано 40 детей в возрасте от 3 до 7 лет, находящихся на постоянном учете в клинике нервных болезней Института педиатрии и репродукции человека ВС НЦ СО РАМН. Диагноз РДА в исследуемой группе определялся с использованием критериев международной классификации психических заболеваний DSM-III-R для диагностики аутичного расстройства у детей [3].

Проведенное клиническое исследование детей с аутизмом педиатром, эндокринологом и генетиком не выявило значимой для формирования РДА патологии.

Группу контроля составили 63 здоровых ребенка в возрасте от 3 до 7 лет. Формирование данной группы происходило при скрининговом обследовании детей детских садов г. Иркутска. Дети были осмотрены педиатром, аллергологом, иммунологом и эндокринологом. Кроме проведенных иммунологи-

ческих исследований, им были сделаны общий анализ крови, общий анализ мочи, общий биохимический анализ (глюкоза, билирубин, общий белок, креатинин, мочевины, трансминазы, холестерин).

Иммунологические исследования

Для оценки иммунного статуса проводился забор венозной крови с гепарином при определении относительного и абсолютного содержания различных субпопуляций лимфоцитов (CD2, CD3, CD4, CD8 Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов CD19, естественных киллеров NK-CD56) методом проточной цитофлюориметрии (Epics-XL, Beckman-Coulter США-Франция) с использованием моноклональных антител, меченных флуоресцентными красителями (флуоресцеин изотиоцианат – FITC и фикоэритрин – PE) фирмы Beckman-Coulter.

Для проведения исследования содержания цитокинов в сыворотке крови (IFN α , IFN γ , TNF α , MIP-1 α , MIP-1 β , IL-4, IL-6, IL-13) производился забор венозной крови с последующим получением сыворотки для иммуноферментного анализа на ИФА-анализаторе «Мультискан плюс» (Финляндия) реактивами фирмы CytElisa США. Пробы крови подвергались анализу через 2-3 часа после забора материала.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методом описательной, параметрической статистики с помощью программы Microsoft Excel 7,0 (Windows 97). Для выявления достоверности различий использовали критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При сопоставлении показателей клеточного звена иммунитета у здоровых и больных детей (табл. 1) выявлено нарушение в популяции Т-лимфоцитов (CD2), которое характеризовалось снижением по отношению к группе контроля, абсолютного и относительного содержания Т-супрессоров (CD8). В результате произошел сдвиг в сторону увеличения

Табл. 1. ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ АУТИЗМОМ

Показатели	Группа контроля (n=63)	Больные дети (n=40)
CD2 Т-кл., %	75,3 \pm 1,4	74,2 \pm 1,8
CD3 Т-кл., %	66,5 \pm 2,4	68,7 \pm 3,1
CD4 Т-кл., %	43,4 \pm 3,3	40,6 \pm 4,1
CD8 Т-кл., %	27,5 \pm 2,7	18,7 \pm 2,0***
CD4/CD8	1,6	2,2
CD2 Т – кл., абсол.	1,42 \pm 0,05	1,6 \pm 0,07
CD3 Т – кл., абсол.	1,45 \pm 0,04	1,2 \pm 0,06
CD4 Т – кл., абсол.	0,87 \pm 0,06	0,9 \pm 0,05
CD8 Т – кл., абсол.	0,53 \pm 0,09	0,33 \pm 0,06***
CD19 В-кл., %	8,4 \pm 1,1	7,3 \pm 0,8
CD19 В – кл., абсол.	0,23 \pm 0,07	0,19 \pm 0,04
NK-CD56, %	11,2 \pm 2,3	9,5 \pm 1,6
NK-CD56, абсол.	0,23 \pm 0,05	0,17 \pm 0,04

Примечание: здесь и далее - ** p < 0,01; *** p < 0,001.

иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8) на 37%. Полученные данные указывают на гипосупрессорный тип иммунной системы у детей, страдающих ранним детским аутизмом. Однако общее количество Т-лимфоцитов, в том числе и зрелых (CD3) было в пределах нормы в обеих группах. Не наблюдалось различий и в содержании естественных киллеров (NK-CD56) и В-лимфоцитов (CD19) при данной патологии.

Изучая профиль цитокинов в сыворотке крови (табл.2), мы обнаружили значительное увеличение содержания:

- $IFN\gamma$ - интерферона - γ , выделяемого Т-клетками и естественными киллерами, который является активатором макрофагов и усиливает антивирусное и противоопухолевое действие интерферона- α [2, 5];

- $TNF\alpha$ - фактора некроза опухоли- α , продуцируемого Т- и В-лимфоцитами, глиальными клетками, макрофагами, который активирует сами макрофаги и гепатоциты, с продукцией белков острой фазы [4, 6];

- $MIP-1\beta$ - макрофагального белка воспаления- 1β , продуцентами которого являются макрофаги и Т-клетки. Его основными эффектами являются: хемотаксис, вспышка клеточного дыхания, адгезия и подавление колониеобразования [2,6].

Вышеперечисленные цитокины относятся к группе провоспалительных цитокинов в системе воспалительных реакций организма.

Концентрации интерлейкинов (IL-4, IL-6, IL-13), интерферона - α , макрофагального белка воспаления - 1β , полученные у детей с РДА и в группе контроля не имели статистически достоверных различий.

Известно, что тесная интеграция иммунной и нервной систем, включающая взаимное пользование общими медиаторами, позволяет им координировать ответы на раздражители и создавать единую систему адаптации. Восприятие сигналов от раздражителей определяется уровнем активности этих систем, и по мере усиления их активации повышается адаптация организма, которая у детей с РДА нарушена [9,10].

Предполагается, что в основе патогенеза РДА лежит нарушение интеграции нервной и иммунной систем, которое происходит как при повышенной/пониженной нейромедиаторной активности со сто-

роны нервной системы, так и при измененной активности иммунной системы: при высоких дозах антигенов, разнообразии их ассортимента и пролонгированного воздействия [7, 8, 9].

Имеются литературные данные, что аутизм сопровождается нарушениями в системе воспалительных реакций. Ингредиенты системы, такие как провоспалительные цитокины, могут стимулировать некоторые поведенческие симптомы аутизма, такие как замкнутость, сопротивление новому, тревога, беспоконие и нарушение сна.

Началу регресса поведения часто предшествуют иммунизация различными вакцинами детей, а также пренатальное токсическое влияние тяжелых металлов [8, 9, 11].

Кроме того, многие дети с аутизмом имеют повышенную чувствительность к облигатным аллергенам, в том числе казеину, глютену и белкам сои на фоне нарушения детоксикационной функции печени и повышенной кишечной проницаемости [9, 12].

Всё вышеперечисленное приводит к отклонениям в функционировании системы воспалительных реакций иммунитета, которые при данной патологии проявляются дисбалансом в содержании цитокинов.

Полученные нами изменения в иммунном статусе у детей с РДА (снижение Т-лимфоцитов-супрессоров, нарушение иммунорегуляторного индекса) указывают на проявления атопического синдрома, что, возможно, происходит на фоне нарушения детоксикационной функции печени и дисбиоза кишечника.

На наш взгляд, увеличение $IFN\gamma$, $TNF\alpha$ и $MIP-1\beta$ являются результатом комплексного аллергенно-токсического воздействия на организм ребёнка и в частности на нервную систему. Цитокины имеют способность связываться с клетками нервной системы и вовлечены в формирование таких фундаментальных процессов как созревание нервной системы, развитие синаптической пластичности и адаптации, лежащих в основе физиологических механизмов обучаемости, памяти, тревоги и агрессии [13, 14].

Выявленные нами нарушения в содержании цитокинов у детей с ранним детским аутизмом, возможно, являются одним из важных факторов, при формировании нарушений интеграции нервной и иммунной систем.

Табл.2. СОДЕРЖАНИЕ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ (пг/мл) У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ И ДЕТЕЙ С АУТИЗМОМ

Цитокины	Группа контроля (n=63)	Больные дети (n=40)
IL-4	33,0±2,2	31,6±1,3
IL-6	15,3±5,2	17,0±1,0
IL-13	28,6±1,6	25,2±1,1
IFN γ	179±45,0	200±12,5
IFN α	410±35,3	602±27,4***
TNF α	37,3±1,4	61,4±2,0***
MIP-1 β	23,0±0,9	20,1±1,3
MIP-1 α	47,6±12,9	120±10,2***

Список литературы

1. Абрамов В.В., Абрамова Т.Я. Асимметрия нервной, эндокринной и иммунной систем. – Новосибирск: Наука, 1996. – 97с.
2. Кашкин К.П. Цитокины иммунной системы: основные функции и иммунобиологическая активность // Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. - № 11. – С. 21 – 32.
3. Клиническая психиатрия: (пер. с англ.) / Под ред. Т.Б. Дмитриевой. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1998. – 505 с.
4. Нейрохимия / Под ред. Ашмарина И.П., Стуколова П.В. - М.: НИИ биомедицины, 1996. - 469 с.
5. Новиков Д.К. Медицинская иммунология. – Минск – Витебск: БААКИ, 1999. – 175 с.
6. Ройт А., Бростгофф Дж., Мейл Д. Иммунология: (пер. с англ.). – М.: Мир, 2000. – 592с.
7. Ярилин А.А. Основы иммунологии.- М.: Медицина, 1999.-606 с.
8. Croonenberghs J., Bosmans E., Deboutte D. Activation of the inflammatory response system in autism // Neuropsychobiology. – 2002. – Vol.45. – P. 1-6.

9. Parris K. M. Autism, an extreme challenge to integrative medicine. Part: 1: The knowledge base // Alternative medicine review. – 2002. – Vol. 7. - P.292-316.
10. Gent T. V., Heijnen C. J., Treffers P.D. Autism and the immune system // Journal of child psychology and psychiatry and allied disciplines. – 1997. – Vol. 38. – P. 337 – 349.
11. Harumi J, Sining S., Nanae I. Harumi J, Sining S., Nanae I. Proinflammatory /regulatory cytokine production in children with autism // FASEB Journal. – 2001. – Vol. 15. – P. 210-221.
12. Harumi J, Sining S., Nanae I. Innate immunity associated with inflammatory responses and cytokine production against common dietary proteins in patients with autism // Neuropsychobiology. – 2002. – Vol. 46. – P. 76-84.
13. Wank R. Schizophrenia and other mental disorders require long-term adoptive immunotherapy // Medical hypotheses. – 2002. – Vol. 59. – P. 154 – 158.
14. Gotdon S., Anderson P., Lawson L., Perry H. Differentiation and activation of macrophages and microglia in the nervous system // Discuss. Neurosci. – 1993. – Vol. 9, 3-4. – P. 69 – 73.

поступила в редакцию 23.03.2002

отправлена на доработку 15.03.2004

принята к печати 28.03.2004