

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.139.67>

НЕЙРОИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ДЕВИАЦИИ У ДЕТЕЙ С УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТЬЮ, КОМОРБИДНОЙ ИНЫМ ПСИХИЧЕСКИМ БОЛЕЗНЯМ

Научная статья

Шмакова О.П.^{1,*}

¹ORCID : 0000-0001-9290-0871;

¹ Научный центр психического здоровья, Москва, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (olga-zhuravleva1[at]yandex.ru)

Аннотация

В ходе клинико-иммунологического обследования 82 ребенка с умственной отсталостью (УО) коморбидной иным психическим болезням, с целью получения данных о патогенезе этих состояний, были выявлены: активация врождённого иммунитета, разнонаправленные изменения активности факторов приобретённого иммунитета. Наибольшая активация врождённого иммунитета обнаружилась у пациентов с интеллектуальным снижением и расстройствами аутистического спектра; наиболее сбалансированные показатели иммунитета имели пациенты с интеллектуальной недостаточностью и эпилепсией (в большинстве своём они получали психотропную противосудорожную терапию); промежуточные значения активации врождённого иммунитета отмечались у больных с УО и резидуально-органическими болезнями, а также с генетически обусловленными формами УО. Отклонения факторов приобретённого иммунитета отмечено более чем у четверти обследованных, что свидетельствует о значительной роли аутоиммунных процессов, лежащих в основе детских психических расстройств, сопровождающихся интеллектуальной недостаточностью. Не выявлено связей между уровнем интеллектуального недоразвития и иммунологическими показателями.

Ключевые слова: нейроиммунология, умственная отсталость, аутизм, эпилепсия, иммунитет.

NEUROIMMUNOLOGICAL DEVIATIONS IN CHILDREN WITH MENTAL DISABILITY COMORBID WITH OTHER MENTAL ILLNESSES

Research article

Shmakova O.P.^{1,*}

¹ORCID : 0000-0001-9290-0871;

¹ The Mental Health Research Center, Moscow, Russian Federation

* Corresponding author (olga-zhuravleva1[at]yandex.ru)

Abstract

During clinical and immunological examination of 82 children with mental disability (MD) comorbid with other mental illnesses, in order to obtain data on the pathogenesis of these conditions, the following were detected: activation of innate immunity, multidirectional changes in the activity of acquired immunity factors. The greatest activation of innate immunity was found in patients with intellectual disability and autism spectrum disorders; the most balanced immunity indices were found in patients with intellectual disability and epilepsy (most of them received psychotropic anticonvulsant therapy); intermediate values of innate immunity activation were found in patients with MD and residual-organic diseases, as well as in patients with genetically determined forms of MD. Deviations of acquired immunity factors were observed in more than a quarter of the examined patients, which indicates a significant role of autoimmune processes underlying childhood psychiatric disorders accompanied by intellectual disability. No correlation between the level of intellectual underdevelopment and immunological indicators has been identified.

Keywords: neuroimmunology, mental retardation, autism, epilepsy, immunity.

Введение

Взаимодействие нервной и иммунной систем организма стало предметом пристального внимания учёных несколько десятилетий назад [1], [2], [3]. Данные свидетельствуют о вовлечённости в патогенез психических болезней как врождённого (неспецифического), так и приобретённого (специфического) иммунитетов человека [4], [5]. Обнаружено, что, в свою очередь, психотропные препараты влияют на активность факторов иммунной защиты [6]. Разработаны предложения по терапии психических болезней с использованием препаратов, влияющих на иммунитет [7]. Вместе с тем малоисследованными остаются ряд вопросов о состоянии нейроиммунитета у лиц, страдающих сочетанием психических болезней [8], у лиц с коморбидными психическими заболеваниями, хотя явление коморбидности является чрезвычайно распространённым в клинической практике [9], [10].

Методы и принципы исследования

Цель исследования – изучение иммунных реакций у детей с умственной отсталостью, коморбидной иным психическим болезням, с целью получения данных о патогенезе этих состояний.

Клинически и иммунологически обследовано 82 ребёнка 7-17 лет; (ср.возр.: 13 ± 2,5 лет), родители (опекуны) которых дали информированное согласие. 63 мальчика и 19 девочек с умственной отсталостью (УО) различной степени выраженности, коморбидной различным психическим заболеваниями. В иммунологическое исследование

(проведённое в лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ «НЦПЗ») входило определение: активности лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), активности α_1 - протеиназного ингибитора (α_1 - ПИ), уровня аутоантител к белку S-100 (аАТ- S-100) и уровня аАТ к основному белку миеллина (аАТ-ОБМ). В качестве контроля использовались показатели здоровых детей (n=27), ранее полученные в той же лаборатории: активность ЛЭ (среднее [5-й и 95-й процентиля]) - 172,8 [129,6; 205,2] нмоль/мин·мл; активность α_1 - ПИ – 30,0 [23,2; 40,3] ИЕ/мл; уровень аАТ- S-100 – 0,67 [0,4; 0,88] единиц оптической плотности; уровень аАТ-ОБМ – 0,64 [0,47; 0,88] ед. опт. пл.

Нозологическое распределение пациентов: с УО и резидуально органическими болезнями ЦНС наблюдались 44 чел. (35 м.; 9 д.); 40 чел. с лёгкой и 4 - с умеренной УО; с УО и генетическими и хромосомными заболеваниями – 19 чел. (14 м.; 5 д.): 17- с умеренной и 2- с тяжелой УО; с УО и эпилепсией – 11 чел. (6 м.; 5 д.): трое со снижением интеллекта до степени лёгкой УО, 7 – умеренной и один – тяжёлой УО; с УО и расстройствами аутистического спектра (РАС) - 8 чел. (все мальчики): трое имели лёгкое, 4- умеренное и 1- тяжёлое нарушения интеллекта. Все пациенты находились вне обострения психопатологической симптоматики. Лечение получали 12 чел.: нейрорептики принимали двое: пациентка с лёгкой УО, нарушениями поведения и резидуально-органическим поражением ЦНС, пациент с УО и ранним детским аутизмом; 10 чел. с УО и эпилепсией (5 м.; 5 д.) регулярно принимали противосудорожные препараты.

Основные результаты

Анализ средних значений иммунологических показателей выявил общее повышение средней активности ЛЭ, по сравнению с контролем: 228,44 [168,5; 292,7] нмоль/мин·мл. Наиболее высокими оказались показатели ЛЭ у детей с УО и РАС: 248,7 [169,7; 282,1] нмоль/мин·мл. Необходимо отметить, что только один больной регулярно получал психотропное лечение, его иммунологические показатели приближались к нормативным, остальные обходились без лечения, что не свидетельствовало о благополучности их психического состояния. У всех пациентов с УО и РАС выявлялась различная психопатологическая симптоматика: психические расстройства пограничного регистра, нарушения поведения, субкататонические расстройства, фобии, эмоциональные нарушения.

Самыми низкими (но выше, чем в группе контроля) были показатели средней активности ЛЭ у детей с УО и эпилепсией: 213,5 [176,04; 292,7] нмоль/мин·мл. 10 из 11 чел. получали лечение противосудорожными препаратами, все пациенты находились в ремиссии судорожных приступов. К нормативным значениям активности ЛЭ приближались показатели у 9 из лечившихся. Значительно завышенными оказались показатели активности ЛЭ у 2 чел. (292,7 и 290,3 нмоль/мин·мл): один в течение недели до момента обследования находился на обрыве противосудорожной терапии (по желанию родителей), второй получал неадекватно низкие дозы препаратов (вследствие родительской установки на снижение доз препаратов).

Промежуточные значения повышения активности ЛЭ были у пациентов с УО и резидуально-органическими болезнями ЦНС: 229,3 [166,2; 313,4] нмоль/мин·мл; и пациентов с УО и генетическими заболеваниями: 226,6 [141,4; 292,7] нмоль/мин·мл. Значительных отличий в активности ЛЭ между этими нозологическими категориями выявлено не было. Не оказалось убедительных различий между активностью ЛЭ и степенью выраженности УО: у пациентов с лёгкой УО и резидуально – органическими заболеваниями и УО с генетическими болезнями (n=40): средняя активность ЛЭ оказалась 227,2 [167,4; 298,9] нмоль/мин·мл; с умеренной УО и резидуально-органическими болезнями и УО и генетическими болезнями (n=21): 230,1 [142,6; 292,7] нмоль/мин·мл.

Средние значения активности α_1 - ПИ незначительно отличались в сторону повышения от нормативных: в общей выборке средняя активность α_1 - ПИ составила 40,7 [29,7; 51,9] ИЕ/мл. Ни у одного больного не было зафиксировано снижения уровня α_1 - ПИ. Не получено значимых различий между нозологическими категориями: у пациентов с УО и генетическими болезнями – 42,2 [33,7; 60,7] ИЕ/мл; с УО и РАС - 40,4 [30,4; 51,6] ИЕ/мл; с УО и резидуально-органическими болезнями 39,7 [28,1; 50,1] ИЕ/мл; с УО и эпилепсией 39,2 [32,2; 49,8] ИЕ/мл, что свидетельствует о преобладании в выборке детей со стабильными состояниями, ремиссиями и компенсациями прогрессивных заболеваний, поскольку функциональная роль α_1 - ПИ заключается в регуляции (снижении) протеолитической активности ЛЭ. Наименьшая активация α_1 - ПИ у пациентов с УО и эпилепсией могла объясняться приближающимися к нормативным значениям активности ЛЭ у этих пациентов.

Относительно уровня аАТ-S-100 и аАТ-ОБМ следует отметить более значительный разброс этих иммунологических показателей внутри обследованных групп (относительно двух предыдущих показателей – уровня ЛЭ и α_1 - ПИ, отклонявшихся преимущественно в сторону повышения). Встречались как завышенные, так и сниженные показатели, поэтому общее повышение аутоиммунного компонента оказалось незначительным: аАТ-ОБМ 0,74 [0,55; 0,91] ед.опт.пл.; аАТ-S-100 0,69 [0,48; 1] ед.опт.пл. Поскольку средние значения аАТ не отражали нарушений иммунологических показателей в выборке, было проанализировано число случаев с отклонениями иммунологических показателей как в сторону повышения (выше 95 процентиля нормы), так и в сторону снижения (ниже 5 процентиля нормы). Таких пациентов оказалось 23 чел. - более четверти в выборке, что представляет значительным для амбулаторного контингента больных, находящегося вне обострения психопатологической симптоматики и требует дальнейшего анализа.

Значимой связи между уровнем интеллектуального снижения и иммунологическими маркерами выявлено не было.

Заключение

Таким образом, у детей с хроническими психическими заболеваниями, сопровождающимися интеллектуальным снижением, выявляются иммунологические отклонения: активация врождённого иммунитета (повышение активности ЛЭ и α_1 - ПИ), разнонаправленные изменения активности факторов приобретённого иммунитета (аАТ- S-100, аАТ-ОБМ). Наибольшая активация врождённого иммунитета выявлена у пациентов с интеллектуальным снижением, обусловленным РАС (в большинстве не получавших психотропного лечения); наиболее сбалансированные показатели иммунитета имели пациенты с интеллектуальной недостаточностью вследствие эпилепсии (в большинстве получавшие противосудорожную терапию); промежуточные значения активации врождённого иммунитета отмечались

у больных с УО резидуально-органического и генетического генеза (обходившихся без лечения). Отклонения факторов приобретённого иммунитета (повышение и снижение уровней аАТ-S-100 и аАТ-ОБМ) отмечено более чем у четверти обследованных, что свидетельствует о значительной роли аутоиммунных процессов, лежащих в основе детских психических расстройств, сопровождающихся интеллектуальной недостаточностью.

Не выявлено связи между уровнем интеллектуального недоразвития и иммунологическими показателями.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Ефременко Е.С., Омский государственный медицинский университет, Омск, Российская Федерация

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.139.67.1>

Conflict of Interest

None declared.

Review

Efremenko E.S., Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.139.67.1>

Список литературы / References

1. Fessel W.J. Autoimmunity and Mental Illness. A preliminary report / W.J. Fessel // Arch Gen Psychiatry. — 1962 Apr; 6:320-3. — DOI: 10.1001/archpsyc.1962.01710220062008.
2. Vartanian M.E. Aspects of Humoral and Cellular Immunity in Schizophrenia / M.E. Vartanian, G.I. Kolyaskina, D.V. Lozovsky // Birth Defects Orig Artic Ser. — 1978. — 14(5). — 339-64.
3. Фокин В.Ф. Взаимосвязи между деятельностью головного мозга и иммунной системой у человека / В.Ф. Фокин, Н.В. Пономарева, Т.П. Секирина // Физиология человека. — 1995. — Т. 21. — № 2. — С. 15-23.
4. Щербакова И.В. Состояние врожденного и приобретенного иммунитета у детей из группы высокого риска возникновения шизофрении и больных шизофренией детей / И.В. Щербакова, Г.В. Козловская, М.А. Калинина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2005. — Т. 105. — № 11. — С. 45-49.
5. Ключник Т.П. Состояние врожденного и приобретенного иммунитета у детей с психотическими формами расстройств аутистического спектра / Т.П. Ключник, Л.В. Андросова, Н.В. Симашкова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2011. — Т. 111. — № 8. — С. 41-45.
6. Шмакова А.А. Влияние психотропных и ноотропных лекарственных препаратов на активность лейкоцитарной эластазы in vitro / А.А. Шмакова, Л.В. Андросова // Психическое здоровье. — 2017. — Т. 15. — № 10 (137). — С. 27-32.
7. Костюкова А.Б. Нейровоспалительная гипотеза шизофрении и некоторые новые терапевтические подходы / А.Б. Костюкова, С.Н. Мосолов // Современная терапия психических расстройств. — 2013. — № 4. — С. 8-17.
8. Шмакова О.П. Сочетанные психические заболевания у детей и подростков / О.П. Шмакова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2020. — Т. 120. — № 6. — С. 24-31. — DOI: 10.17116/jnevro202012006124
9. Аведисова А.С. Проблема множественной соматической и / или психической патологии / А.С. Аведисова, М.О. Жабин, Р.Г. Акжигитов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2018. — 118(5). — 5-13. — DOI: 10.17116/jnevro2018118515
10. Шмакова О.П. Психические и коморбидные хронические соматические болезни у детей и подростков / О.П. Шмакова // Медико-фармацевтический журнал Пульс. — 2021. — Т. 23. — № 8. — С. 165-170. — DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-8-165-170

Список литературы на английском языке / References in English

1. Fessel W.J. Autoimmunity and Mental Illness. A preliminary report / W.J. Fessel // Arch Gen Psychiatry. — 1962 Apr; 6:320-3. — DOI: 10.1001/archpsyc.1962.01710220062008.
2. Vartanian M.E. Aspects of Humoral and Cellular Immunity in Schizophrenia / M.E. Vartanian, G.I. Kolyaskina, D.V. Lozovsky // Birth Defects Orig Artic Ser. — 1978. — 14(5). — 339-64.
3. Fokin V.F. Vzaimosvyazi mezhdru deyatel'nost'yu golovnogo mozga i immunnoj sistemoy u cheloveka [The Relationship between Brain Activity and the Human Immune System] / V.F. Fokin, N.V. Ponomareva, T.P. Sekirina // Fiziologiya cheloveka [Human Physiology]. — 1995. — V. 21. — № 2. — P. 15-23 [in Russian].
4. SHCHerbakova I.V. Sostoyanie vrozhdennogo i priobretennogo immuniteta u detej iz gruppy vysokogo riska vznikoneniya shizofrenii i bol'nyh shizofreniej detej [The State of Innate and Acquired Immunity in Children at High Risk of Developing Schizophrenia and Children with Schizophrenia] / I.V. SHCHerbakova, G.V. Kozlovskaya, M.A. Kalinina [et al.] // ZHurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. — 2005. — V. 105. — № 11. — P. 45-49 [in Russian].
5. Klyushnik T.P. Sostoyanie vrozhdennogo i priobretennogo immuniteta u detej s psihoticheskimi formami rasstrojstv avtisticheskogo spectra [The State of Innate and Acquired Immunity in Children with Psychotic Forms of Autistic Spector Disorders] / T.P. Klyushnik, L.V. Androsova, N.V. Simashkova [et al.] // ZHurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. — 2011. — V. 111. — № 8. — P. 41-45 [in Russian].
6. SHmakova A.A. Vliyaniye psihotropnyh i nootropnyh lekarstvennyh preparatov na aktivnost' lejkocitarnoj elastazy in vitro [The Effect of Psychotropic and Nootropic Drugs on the Activity of Leukocyte Elastase in Vitro] / A.A. SHmakova, L.V. Androsova // Psihicheskoe zdorov'e [Mental Health]. — 2017. — V. 15. — № 10 (137). — P. 27-32 [in Russian].
7. Kostyukova A.B. Nejrovospalitel'naya gipoteza shizofrenii i nekotorye novye terapevticheskie podhody [The Neuroinflammatory Hypothesis of Schizophrenia and Some New Therapeutic Approaches] / A.B. Kostyukova, S.N. Mosolov //

Sovremennaya terapiya psicheskikh rasstrojstv [Modern Therapy of Mental Disorders]. — 2013. — № 4. — P. 8-17 [in Russian].

8. SHmakova O.P. Sochetannye psicheskije zabolevaniya u detej i podrostkov [Combined Mental Illnesses in Children and Adolescents] / O.P. SHmakova // ZHurnal nevrologii i psichiatrii im. C.C. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. — 2020. — V. 120. — № 6. — P. 24-31. — DOI: 10.17116/jnevro202012006124 [in Russian]

9. Avedisova A.S. Problema mnozhestvennoj somaticheskoi i / ili psichicheskoi patologii [The Problem of Multiple Somatic and/or Mental Pathology] / A.S. Avedisova, M.O. ZHabin, R.G. Akzhigitov [et al.] // ZHurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova [Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov]. — 2018. — 118(5). — 5-13. — DOI: 10.17116/jnevro2018118515 [in Russian]

10. SHmakova O.P. Psichicheskie i komorbidnye hronicheskie somaticheskie bolezni u detej i podrostkov [Mental and Comorbid Chronic Somatic Diseases in Children and Adolescents] / O.P. SHmakova // Mediko-farmaceuticheskij zhurnal Pul's [Pulse Medical and Pharmaceutical Journal]. — 2021. — V. 23. — № 8. — P. 165-170. — DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-8-165-170 [in Russian]