

## **Клинико-иммунологические фенотипы РАС – новая возможность персональной терапии**

**Худякова М.И.<sup>1</sup>, Черевко Н.А.<sup>1</sup>, Климов В.В.<sup>1</sup>, Новиков П.С.<sup>2</sup>, Никитина А.А.<sup>2</sup>, Денисов А.А.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 634050, Томск, Московский тракт, 2

<sup>2</sup> Общество с ограниченной ответственностью «Центр Семейной Медицины». 634009, Томск, ул. Войкова, д. 55

## **Clinical and immunological phenotypes of ASD – a new opportunity for personal therapy**

**Khudyakova M.I.<sup>1</sup>, Cherevko N.A.<sup>1</sup>, Klimov V.V.<sup>1</sup>, Novikov P.S.<sup>2</sup>, Nikitina A.A.<sup>2</sup>, Denisov A.A.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Siberian State Medical University,  
Moskovskiy Tract 2, Tomsk 634050, Russian Federation

<sup>2</sup> LLC Center for Family Medicine,  
Voykova Str. 55, Tomsk 634009, Russian Federation

Расстройство аутистического спектра (РАС) представляет собой группу сложных многофакторных нарушений развития нервной системы, характеризующихся различным набором психоневрологических симптомов, таких как социальные и коммуникативные взаимодействия, повторяющиеся стереотипные модели поведения, желудочно-кишечные проблемы, эпилепсия, нарушения сна и даже умственная отсталость [1]. Показано, что дети с РАС чаще чем сверстники подвержены инфекционным заболеваниям, пищевой аллергии, дерматитам, псориазу. Кроме того, аллергические состояния в раннем детстве связаны с высокой частотой более поздней постановки диагнозов РАС и СДВГ [2-4]. Иммунная гипотеза развития РАС в настоящее время считается основной, и с помощью нее становится возможным объяснить различия клинических фенотипов и сопутствующих заболеваний, влияющих на течение и тяжесть заболевания [1, 4, 5]

**Цель работы** – обосновать значение клинико-иммунологических фенотипов течения РАС для подбора персональной терапии.

**Материалы и методы.** В исследовании приняло участие 130 детей, наблюдавшихся в поликлинике ООО «Центр семейной медицины». Из них: 100 детей различной степенью тяжести РАС, стажем заболевания 3–4 года, и 30 – соматически здоровых ребенка. Средний возраст в обеих группах составил  $7 \pm 2$  лет.

Исследовалась венозная кровь взятая натощак для определения концентраций IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IFN- $\gamma$ ; методом ИФА, наборы «Вектор-Бест» (РФ) к IL-4, IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ . И «Bender Medsystems» (Австрия) к IL-17A. Модифицированным методом ИФА с применением методологии Immunohealth™ определяли концентрации специфических IgG к 111 пищевым антиге-

нам (пАГ), персональный расчет риска «норма-патология» [6]. Для оценки степени тяжести заболевания по показателям когнитивных и психофизиологических изменений использовали тест Autism Treatment Evaluation Checklist (АТЕС). Дети контрольной группы набрали АТЕС до 10 баллов. Статистический анализ был выполнен в программе IBM SPSS Statistics 23.0 (США) с использованием критериев Колмогорова-Смирнова, U-критерия Манна-Уитни и коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

По результатам оценки всех полученных параметров, дифференциация группы детей с РАС построена на особенностях пищевой реактивности, цитокинового профиля, клинической тяжести психофизиологических расстройств и дополнительных коморбидных заболеваний. Были выделены 4 фенотипа клинико-иммунологических варианта течения РАС: судорожный, инфекционный, дермато-респираторный, желудочно-кишечный.

У всех 130 детей с РАС были установлены повышенные концентрации суммарного IgG к изучаемым 111 пАГ по сравнению с детьми группы сравнения ( $U=21, p=0,001$ ), позволяющие обосновать пищевую дезадаптацию как важный триггер РАС.

В «судорожном фенотипе» (сопутствующие эпилепсия и судороги) значения теста АТЕС составили 124 (122–132) Были установлены высокие концентрации IgG к пАГ пасленовых продуктов ( $U=9,5 p=0,021$ ) по сравнению со всеми исследуемыми группами. Концентрация IL-4 понижена ( $U=19, p=0,01$ ), а концентрация IL-10 увеличена ( $U=22, p=0,05$ ) Концентрация IgG к *C. albicans* была выше, чем в контрольной группе ( $U=18, p=0,003$ ). Среди исследуемых клинико-лабораторных показателей выявлены низкие значения сы-

вороточного железа ( $U=6, p=0,05$ ) и ферритина ( $U=6, p=0,019$ ).

Второй «инфекционный фенотип» (часто болеющие дети, преимущественно ОРВИ 6-7 раз в год) результаты теста АТЕС составили 112 (104–119) баллов. Были установлены высокие концентрации IgG к зерновым продуктам ( $U=56, p=0,027$ ), IgG к бродильным продуктам ( $U=47, p=0,029$ ). Повышены концентрации IFN- $\gamma$  ( $U=4, p=0,006$ ) и IL-10 ( $U=26, p=0,004$ ) а IL-4 ( $U=28, p=0,001$ ) снижена по сравнению с контрольной группой. Установлена высокая концентрация IgG к *C. albicans* и реакций на комплекс ПАГ бродильных продуктов, что свидетельствует об усилении бродильных процессов в кишечнике и благоприятных условий для роста грибов рода *Candida*. Установлено повышение количества лейкоцитов ( $U=6, p=0,032$ ), фибриногена ( $U=6, p=0,028$ ). *C. albicans* имеет схожие антигенные детерминанты с глютенем, что делает возможным перекрестные реакции, в результате чего может повышаться иммунная агрессия на белки злаковых продуктов, провоцируя симптомы сходные с целиакией [4].

В группе «дермато-респираторный фенотип» (кожные высыпания, дерматиты, риниты), проводилось обследование по сопутствующим заболеваниям, связанным с аллергическими воспалениями. АТЕС составили 91 (69–103) балл. В данной группе обнаружена самая высокая концентрация IgG к молочным продуктам ( $U=115, p=0,021$ ). Концентрация IL-4 статистически значимо была выше по сравнению с контрольной группой ( $U=35, p=0,003$ ), «судорожным фенотипом» и детьми без проявлений ( $U=101, p=0,001$ ). Установлены повышенные концентрации IL-17A ( $U=12, p=0,014$ ) и IgG к *C. albicans* ( $U=154, p=0,002$ ).

В четвертой группе детей «Желудочно-кишечного фенотипа» отмечался самый низкий результат по тестам АТЕС, равный – 71 (50–99) баллам, концентрации цитокинов статистически значимо не отличались от контрольной группы. Установлены статистически значимые

высокие показатели IgG к зерновым ( $U=466, p=0,001$ ), молочным ( $U=66, p=0,001$ ), бобовым ( $U=556, p=0,017$ ), бродильным ( $U=564, p=0,022$ ), чем в контрольной группе. Эта группа вызвала особый интерес, так как в ней было зарегистрировано самое высокое количество реакций повышенных IgG к наибольшему спектру ПАГ. При этом, в группе отношение IFN- $\gamma$ /IL-4 (0.88) выше, чем IFN- $\gamma$ /IL-10 (0.79), что вероятно связано с провоспалительным профилем цитокинов Th1-пути.

**Заключение:** выделенные фенотипы течения РАС связаны с пищевой дезадаптацией и особым набором молекулярных паттернов воспаления, отражают особый вариант иммунологического воспалительного патогенеза. Для терапии это означает возможность к персонализированной элиминации в питании, мероприятия по медикаментозной коррекции и индивидуальной профилактики и позволяет прогнозировать тяжесть клинического течения в случае отсутствия терапии.

### Список литературы

1. Robinson-Agramonte M.L.A., Noris García E., Fraga Guerra J., Vega Hurtado Y., Antonucci N., Semprún-Hernández N., Schultz S., Siniscalco D. Immune Dysregulation in Autism Spectrum Disorder: What Do We Know about It? *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(6): 3033. DOI: 10.3390/ijms23063033
2. Pan P.Y., Tammimies K., Bölte S. The Association Between Somatic Health, Autism Spectrum Disorder, and Autistic Traits. *Behav. Genet.* 2020; 50(4): 233–246. DOI: 10.1007/s10519-019-09986-3
3. Jarmołowska B., Bukało M., Fiedorowicz E., Cieślińska A., Kordulewska N.K., Moszyńska M., Świątecki A., Kostyra E. Role of Milk-Derived Opioid Peptides and Proline Dipeptidyl Peptidase-4 in Autism Spectrum Disorders. *Nutrients.* 2019; 11(1): 87. DOI: 10.3390/nu11010087
4. Худякова М. И., Черевко Н.А., Новиков П.С., Березовская К.В. Особенности цитокинового профиля у детей с расстройством аутистического спектра. *Бюллетень сибирской медицины.* 2020; 19(4): 174–178. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-4-174-178
5. Rose D.R., Yang H., Careaga M., Angkustsiri K., Van de Water J., Ashwood P. T-cell populations in children with autism spectrum disorder and co-morbid gastrointestinal symptoms. *Brain Behav. Immun. Health.* 2020; 2: 100042. DOI: 10.1016/j.bbih.2020.100042.
6. Розенштейн А.З., Розенштейн М.Ю., Кондаков С.Э., Черевко Н.А. Диагностика пищевой гиперчувствительности, опосредованной иммунопатологическими реакциями III типа. *Российский иммунологический журнал.* 2015; 9(18), 2(1): 150–153.