

СВЯЗЬ ВИТАМИНА D, ПИЩЕВОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВОМ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

© 2019 г. М. И. Худякова^{1*}, Н. А. Черевко¹, К. В. Березовская²

*E-mail: khudiakovami@mail.ru

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
Минздрава РФ, Томск, Россия;

²Медицинское объединение ООО «Центр семейной медицины», Томск, Россия

Поступила: 19.07.2019. Принята: 26.08.2019

В работе исследовали взаимосвязь концентрации 25-ОН витамина D, показателей пищевой гиперчувствительности и уровня провоспалительных цитокинов у детей с расстройством аутистического спектра (РАС). Обнаружена связь между низким содержанием витамина D, повышенными концентрациями специфических IgG (sIgG) к пищевым антигенам (ПАГ) зерновых и молочных продуктов, провоспалительных цитокинов (IL17, IFN γ). Таким образом, дефицит витамин D связан с показателями иммунного воспаления и с механизмами пищевой толерантности у детей с РАС.

Ключевые слова: расстройство аутистического спектра, пищевая гиперчувствительность, 25-ОН витамин D, IL17, IFN γ

DOI: 10.31857/S102872210007084-7

Адрес: 634055 Томск, Московский тракт, 2, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Худякова Мария Ивановна.

Тел.: +7(923) 446-82-03 (моб.); E-mail: khudiakovami@mail.ru

Авторы:

Худякова М. И., соискатель, ординатор ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Томск, Россия;

Черевко Н. А., д-р мед. наук, профессор ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Томск, Россия;

Березовская К. В., врач общей врачебной практики, врач-педиатр ООО «Центр Семейной Медицины», Томск, Россия.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Расстройство аутистического спектра (РАС) характеризуется нарушением социальных взаимодействий и проявлениями ограниченно-повторяющихся моделей поведения [1]. Каждому 68 ребёнку в возрасте до 8 лет диагностируется РАС [2]. Патогенез развития РАС остаётся спорным, однако, значительная роль в развитии данного заболевания отводится нейроиммунному воспалению [1].

В последние годы были представлены исследования о роли пищевых антигенов, нарушении

пищевой толерантности и развитии патологических процессов, являющихся причинами воспалительных ответов в центральной нервной системе и иммунных дисфункций в кишечнике у детей с РАС [3, 4].

Показано также, что дефицит витамина D может снижать количество регуляторных Т-клеток, усиливать нейроиммунное воспаление и тяжесть проявления РАС [5]. Мы предполагаем, что концентрации витамина D и его взаимодействие с VD-рецептором, экспрессированным на дендритных клетках (CD103⁺DCs) тонкого кишечника, играют роль в протекции пищевой толерантности.

Цель работы состояла в выявлении взаимосвязи концентраций витамина D, специфической IgG-опосредованной пищевой гиперчувствительности и уровня провоспалительных цитокинов у детей с РАС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было проведено проспективное когортное исследование 103 детей, разделенных на две группы. Основная группа составила 73 ребёнка

с диагностированным РАС различной степени тяжести. Контрольная группа была представлена 30 соматически здоровыми детьми. Средний возраст детей — 7 ± 2 лет.

Материалом исследования служила кровь, взятая из подкожных вен области локтевого сгиба. От родителей детей было получено информированное согласие на проведение комплексных исследований и обработку персональных данных.

Оценка специфической IgG-зависимой гиперчувствительности к 111 пАГ, объединенных по сходным антигенным структурам в 8 кластерах, проводилась с использованием многокомпонентного ИФА по методике Immunohealth™ [6]. Оценка концентрации цитокинов в сыворотке крови была произведена с применением наборов кIL17A (BenderMedsystems Австрия), IFN γ (Вектор-Бест, Россия). Концентрацию 25-ОН витамина D определяли с помощью набора Euroimmun AG (Германия).

Статистический анализ был выполнен в программе IBM SPSS Statistics 23.0.0.0 (США) с использованием критериев Колмогорова-Смирнова, U-критерия Манна-Уитни, W-критерия Уилкоксона и коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании концентрации 25-ОН витамина D в обеих группах был выявлен дефицит витамина D по сравнению с известными референсными значениями нормы. Средние значения составили: 25,72 нг/мл в группе детей с РАС и 16,15 нг/мл в контрольной группе. Нами было установлено, что у детей с РАС значительно чаще выявляется IgG-опосредованная гиперчувствительность к антигенам продуктов молочного кластера (коровье молоко, казеин, творог, йогурт, сыр твердый, медиана составила 5495,5 (4375–7104,7) МЕ) и к антигенам кластера зерновых продуктов (глютен, пшеница, овёс, рожь, пшено, 534 (264,3–1027,5) МЕ) по сравнению с детьми из группы сравнения (3689 (2991,5–5617,7) МЕ и 304 (165–566) МЕ соответственно) ($p < 0,05$).

При оценке особенностей изучаемых цитокинов были выявлены статистически значимые различия концентраций IL17A и IFN γ в группе детей с РАС по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Медиана значений концентраций цитокинов в группе детей с РАС составила

IL17A — 9,58 (3,76–26,75) пг/мл и IFN γ : 14,9 (13,12–16,10) пг/мл. Медиана значений концентраций цитокинов в группе сравнения составила IL17A — 6,85 (2,95–15,05) пг/мл и IFN γ — 13,35 (11,85–14,2) пг/мл.

Далее было установлено, что в группе детей с РАС концентрация витамина D находилась в обратной корреляции с концентрацией IL17A ($r = -0,276$ $p < 0,05$) и IFN γ ($r = -0,0783$ $p < 0,05$), а также со значениями концентраций специфических IgG к пАГ кластера зерновых продуктов (в частности, пшено ($r = -0,48$ $p < 0,05$) и суммарному IgG к пАГ молочных продуктов ($r = -0,3$ $p < 0,05$).

В нашем исследовании установлено, что в обеих группах наблюдался дефицит витамина D. Примечательно, что в группе детей с РАС отмечены более высокие значения концентрации 25-ОН витамина D. Это связано с тем, что последние принимали препараты витамина D в дозе от 2 до 4 тыс. МЕ в сутки от 6 до 12 месяцев до исследования. Однако, прием рекомендованных доз не приводил к восполнению дефицита витамина D до референсных значений нормальных показателей.

Вероятно, что витамин D может непосредственно влиять на иммунные клетки, экспрессирующие специфический рецептор VDR, в частности на DCs, T-reg лф, опосредуя синтез супрессорных цитокинов, таких как TGF β и IL10, он участвует в синтезе кортизола, обеспечивает процессы регуляции активности адаптивного иммунного ответа на антигены, включая пищевые антигены и, соответственно, механизмы контроля пищевой толерантности. Выявленные в нашей работе низкие значения витамина D в группе детей с РАС на фоне увеличения концентрации IL17 и IFN γ , высоких показателей пищевой гиперчувствительности относительно группы сравнения, свидетельствует о вовлеченности витамина D в процессы хронического иммунного воспаления у данной категории пациентов.

Важно, что у детей с РАС выявленный дефицит витамина D сочетается с дисбалансом провоспалительных цитокинов и выраженностью показателей пищевой гиперчувствительности. А у детей группы контроля дефицит витамина D, вероятно, создает только риски для развития процессов нарушений барьерных функций кишечника. По-прежнему остаётся открытым вопрос о персонализированных дозах приёма витамина D и их влиянии на показатели цитокинов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Siniscalco D., Schultz S., Brigida A., Antonucci N.* Inflammation and neuro-immune dysregulations in autism spectrum disorders. *Pharmaceuticals*. 2018, 11(2), 56.
2. *Christensen D.L., Baio J., Braun K.V.N., Bilder D., Charles J., Constantino J.N.* Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years-autism and developmental disabilities monitoring network. *MMWR Surveillance Summaries*. 2016, 65(3), 1–23.
3. *De Magistris L., Picardi A., Siniscalco D., Riccio M.P., Sapone A., Cariello R., Abbadessa S., Medici N., Lam-mers K.M., Schiraldi C., Iardino P. Marotta R., Tolo-ne C., Fasano A., Pascotto A., Bravaccio C.* Antibodies against food antigens in patients with autistic spectrum disorders. *BioMedresearchinternational*. 2013.
4. *Черевко Н. А., Скирневская А. В., Розенштейн М. Ю., Новиков П. С., Муравейник О. А., Денисов А. А.* Осо-бенности специфической гиперчувствительности к пищевым антигенам молочного и злакового кластеров у детей с расстройством аутистического спектра. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018, 17(1), 159–166. [*Cherevko N.A., Skirnevskaya A.V., Rosenstein M.Y., Novikov P.S., Muraveinik O.A., Denisov A.A.* Features of specific food hypersensitivity to dairy and cereal products in children with autism spectrum disorder *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018, 17(1), 159–166].
5. *Cannell J.J., Grant W.B.* What is the role of vitamin D in autism? *Dermato-endocrinology*. 2013, 5(1), 199–204.
6. *Розенштейн М. Ю., Розенштейн А. З., Кондаков С. Э., Черевко Н. А.* Современные лабораторные методы диагностики пищевой непереносимости. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (1): 69–78. [*Rosensteyn M. Y., Rosensteyn A. Z., Kondakov S. E., Cherevko N. A.* Modern methods of food intolerance testing. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016, 15(1): 69–78].

**CORRELATION OF VITAMIN D, FOOD HYPERSENSITIVITY
AND PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN CHILDREN WITH AUTISM
SPECTRUM DISORDERS**

© 2019 **M. I. Khudiakova^{1*}, N. A. Cherevko¹, Berezovskaya²**

*E-mail: khudiakovami@mail.ru

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

²Center of Family Medicine, Tomsk, Russia

Received: 19.07.2019. **Accepted:** 26.08.2019

The study investigated the relationship between the concentration of 25-OH vitamin D, food hypersensitivity and the level of pro-inflammatory cytokines in children with ASD. An inverse correlation was found between the concentration of vitamin D and specific IgG (sIgG) to food antigens of dairy and grain products, concentration of pro-inflammatory cytokines (IL17, IFN γ). Thus, deficiency of vitamin D is associated with indicators of immune inflammation and the mechanisms of food tolerance in children with ASD.

Key words: autism spectrum disorder, food hypersensitivity, 25(OH)D₃, IL17, IFN γ

Authors:

Khudiakova M. I., ✉ PhD applicant, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

Cherevko N. A., Grand PhD in Medical sciences, Professor of the Department of Allergology and Immunology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

Berezovskaya K. V., general practitioner, pediatrician, Center of Family Medicine, Tomsk, Russia.