

К ВОПРОСУ О ПАТОГЕНЕЗЕ ОРГАНИЧЕСКИХ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ЭКОПАТОГЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Н. В. Говорин, Т. П. Злова, В. В. Ахметова, И. Л. Морозова

Читинская государственная медицинская академия

Как известно, ведущую роль в поддержании внутреннего гомеостаза организма играет взаимодействие нервной, иммунной и эндокринной систем, при срыве механизмов взаимной регуляции которых развиваются различные патологические состояния (1, 2, 4, 9). Одним из факторов риска, способствующих возникновению нарушений нейроиммуноэндокринного гомеостаза, является длительное проживание человека в условиях экологического неблагополучия (2, 5, 6).

Изучение медицинских последствий экологических катастроф свидетельствует о неблагоприятной динамике показателей нервно-психического здоровья населения, в том числе и детей (3, 7, 8). Выявлено, что чаще всего экологообусловленные психические расстройства у детей представлены нарушениями интеллектуально-мнестической сферы, в основе которых лежит органическая недостаточность головного мозга (7). В последние годы наметилась тенденция к более детальному анализу влияния различных экопатогенных факторов с учетом специфических биогеохимических характеристик отдельных регионов, которые могут обуславливать специфические структурные особенности выявляемой патологии и ее патогенетические аспекты.

В связи с вышеизложенным, **целью** настоящего исследования стало изучение нейроиммуноэндокринных механизмов развития органических психических расстройств (ОПР) у детей, проживающих в одном из регионов Забайкалья (г.Балей Читинской области), который согласно материалам геоэкологического мониторинга признан экологически неблагополучным.

Материалы и методы исследования

Основную экспериментальную группу составили 303 ребенка (163 мальчика и 140 девочек) в возрасте от 3 до 8 лет с органическими интеллектуальными нарушениями различной степени выраженности (от задержек психического развития до умственной отсталости), родившихся и проживающих в г.Балей. В качестве контроля обследованы 20 психически и

соматически здоровых детей соответствующего возраста, проживающих в г.Чите.

Клинические методы включали в себя клиничко-анамнестическое, патопсихологическое, нейропсихологическое, экспериментально-психологическое исследования. Для объективной оценки уровня развития познавательных процессов использовали адаптированный детский вариант теста Векслера и диагностический комплект Семаго. Кроме того, всем детям проводилось нейрофизиологическое обследование с компьютерным ЭЭГ-картированием.

Биохимическое исследование включало в себя определение содержания в крови начальных (диеновые конъюгаты, кетодиены и сопряженные триены) и промежуточных продуктов перекисного окисления липидов (малоновый диальдегид), а также факторов антиоксидантной защиты (содержание витамина Е и суммарная антиокислительная активность крови) стандартными методами. Для изучения тиреоидного гормонального статуса определяли сывороточные концентрации трийодтиронина (T_3), тироксина (T_4) и тиреотропного гормона (ТТГ) методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Иммунологическое исследование включало в себя определение показателя лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА) по методике Ю.А.Витковского (1999), концентрации сывороточных иммуноглобулинов (А, М и G), провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α), антител к миелин-ассоциированному гликопротеину (а/г МАГ), антител к фактору роста нервов (а/т ФРН), фермента нейронспецифической енолазы (НСЕ) и мозгового нейротрофического фактора (НТФ) при помощи твердофазного ИФА.

Анализ полученных результатов

При клиническом обследовании детей с экологообусловленными ОПР выявлены некоторые особенности структуры интеллектуальных нарушений. Наиболее всего у обследуемых детей оказались замедленными процессы формирования психомоторных координаций и произвольной регуляции дви-

жений (волевой сферы). При этом наибольшая дефицитарность отмечена по динамическому фактору, ответственному за смену звеньев процесса и плавность перехода от одного звена движения к другому. Помимо этого, значительные нарушения выявлены в пробах на слухомоторные координации, гностические и мнестические процессы. Наименьшие же отклонения от нормы выявлены только в серии проб на исследование тактильных и соматогностических функций.

Результаты биохимических исследований показали, что концентрации начальных и промежуточных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) у детей с экологообусловленными органическими когнитивными расстройствами оказались достоверно более высокими в сравнении с контрольными данными. Наиболее высоким оказалось содержание малонового диальдегида (МДА), который почти в 1,5 раза превышал таковой у здоровых детей. Одновременно с этим оказались сниженными все исследуемые параметры антирадикальной защиты организма – табл. 1. Достоверных отличий показателей системы «ПОЛ-антиоксидантная защита» у мальчиков и девочек выявлено не было.

Исследование тиреоидного гормонального статуса выявило, что у детей с экологообусловленными ОНР имеются явления дистиреоза с повышением концентрации трийодтиронина ($2,12 \pm 0,09$ против $1,45 \pm 0,08$; $p < 0,001$) и снижением содержания тироксина ($14,08 \pm 0,90$ против $17,60 \pm 1,17$; $p < 0,02$) – рис. 1.

Также у детей основной группы выявлена отчетливая тенденция к снижению концентрации тиротропного гормона гипофиза ($1,32 \pm 0,57$ против $1,70 \pm 0,21$). При этом наиболее низкие значения ТТГ отмечены у мальчиков и составили $1,22 \pm 0,04$ (дос-

товерность отличий от девочек $p < 0,05$; от контрольной группы – $p < 0,05$). Концентрации Т3 и Т4 у мальчиков и девочек достоверно не отличались.

Исследование особенностей иммунного реагирования показало, что у обследуемых детей имеется снижение функциональной активности лимфоцитов: показатель ЛТА у них составил $10,12 \pm 0,89$ против $16,00 \pm 2,00$ в группе контроля ($p < 0,001$). Выявлен дисбаланс гуморального звена иммунитета со снижением концентрации иммуноглобулинов А ($0,77 \pm 0,12$ против $1,3 \pm 0,05$; $p < 0,001$) и М ($0,58 \pm 0,04$ против $1,1 \pm 0,05$; $p < 0,001$) на фоне нормального содержания IgG ($10,66 \pm 0,69$ против $10,3 \pm 0,31$). Также отмечено, что у детей с экологообусловленными ОНР имеется повышение концентрации проспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α – табл. 2.

Анализ половых различий состояния иммунной системы выявил, что функциональная активность лимфоцитов у мальчиков оказалась достоверно более низкой в сравнении с девочками ($8,59 \pm 0,51$ против $11,27 \pm 1,04$; $p < 0,05$). Кроме того, у мальчиков отмечены достоверно более высокие концентрации ИЛ-1 β ($343,26 \pm 31,71$ против $199,095 \pm 26,87$ у девочек; $p < 0,001$) и ФНО- α ($247,93 \pm 24,28$ против $113,79 \pm 10,84$ у девочек; $p < 0,001$). Концентрации же ИЛ-6 и всех исследуемых иммуноглобулинов у мальчиков и девочек не отличались.

Анализ специфических нейроиммунных параметров показал достоверно более высокие концентрации в сыворотке крови основной группы аутоантител к миелин-ассоциированному гликопротеину ($720,90 \pm 115,29$ против $406,18 \pm 78,38$; $p < 0,05$), аутоантител к фактору роста нервов ($0,87 \pm 0,04$ против $0,63 \pm 0,01$; $p < 0,05$) и фермента нейронспецифической енолазы ($34,97 \pm 2,27$ против $12,90 \pm 2,24$;

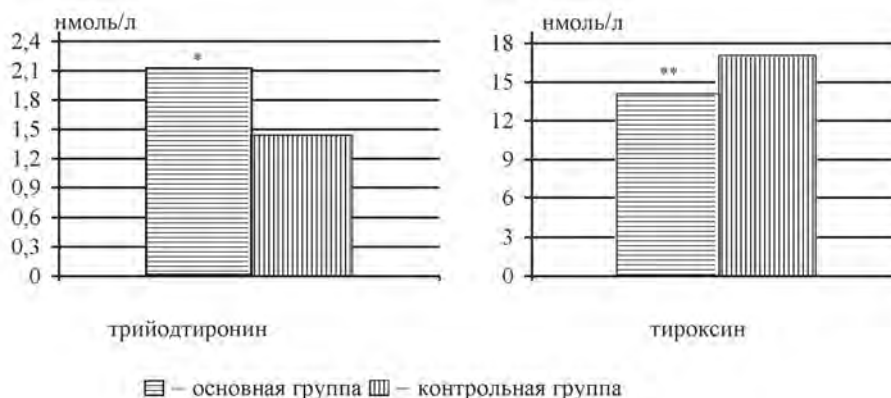


Рис. 1. Тиреоидный статус у детей с ОНР, проживающих в экологически неблагоприятном регионе
Примечания: * – $p < 0,02$; ** – $p < 0,001$.

Таблица 1

Состояние системы «Перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита» у детей с экологообусловленными ОНР

	ДК $\Delta E232/\Delta E220$	КД и СТ $\Delta E278/\Delta E220$	МДА (мкмоль/мл липидов)	Вит Е (моль/л)	АОА (%)
Основная группа	$1,40 \pm 0,01$	$1,39 \pm 0,02$	$1,50 \pm 0,19$	$15,90 \pm 1,73$	$12,93 \pm 0,74$
Контрольная группа	$1,10 \pm 0,01$	$1,09 \pm 0,01$	$1,31 \pm 0,05$	$39,62 \pm 2,11$	$21,35 \pm 0,96$
Достоверность	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Таблица 2

Концентрация провоспалительных цитокинов у детей с экологообусловленными ОПП

	ИЛ-1 β (пкг/мл)	ИЛ-6 (пкг/мл)	ФНО- α (пкг/мл)
Основная группа	251,82 \pm 25,90	182,25 \pm 17,59	211,05 \pm 49,17
Контрольная группа	16,24 \pm 2,01	5,10 \pm 1,30	16,54 \pm 1,06
Достоверность	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

$p < 0,001$) – рис. 2. Также отмечено снижение концентрации в крови мозгового нейротрофического фактора (997,97 \pm 74,85 против 1394,96 \pm 151,62; $p < 0,02$) в сравнении с показателями здоровых детей.

Анализ зависимости исследуемых показателей от пола обследуемых выявил, что содержание НСЕ у мальчиков было достоверно более высоким в сравнении с девочками (40,09 \pm 2,70 против 29,42 \pm 2,78; $p < 0,01$). Концентрации же аутоантител к миелин-ассоциированному гликопротеину, аутоантител к фактору роста нервов и мозгового нейротрофического фактора у мальчиков и девочек практически не отличались.

Корреляционный анализ исследуемых нейроиммуноэндокринных параметров у мальчиков выявил наличие сильной отрицательной связи между показателем АОА и содержанием фермента НСЕ (гамма=-1,0; $p < 0,001$), концентрацией витамина Е и ИЛ-1 β (гамма=-1,0; $p < 0,001$); сильной положительной связи между содержанием ФНО- α и трийодтиронином (гамма=0,8; $p < 0,05$), а также между уровнем начальных продуктов ПОЛ (диеновые конъюгаты, кетодиены и сопряженные триены) и ТЗ (гамма=0,8; $p < 0,05$ и гамма=0,8; $p < 0,05$ соответственно). У девочек же выявлено лишь наличие сильной отрицательной связи между значением АОА крови и уровнем ФНО- α (гамма=-0,8; $p < 0,05$), содержанием витамина Е и антител к миелин-ассоциированному гликопротеину (гамма=-0,8; $p < 0,05$).

По данным визуального анализа биоэлектрической активности головного мозга у детей основной группы выявлено достоверное увеличение типов ЭЭГ, содержащих медленноволновую активность (патологический и дезорганизованный с α -ритмом). Данные же спектрального анализа показали увеличение уровня дельта-активности преимущественно в лобно-височных отведениях.

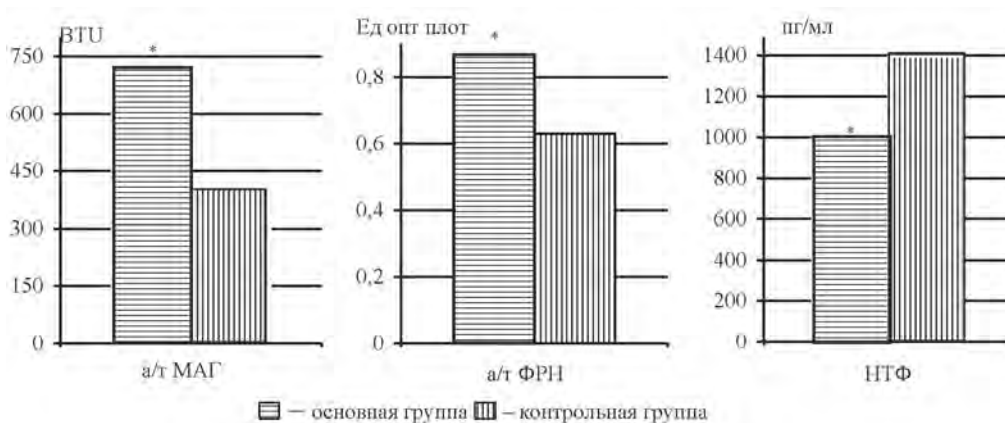


Рис. 2. Параметры нейродеструкции-нейрорепарации у детей с экологообусловленными ОПП
Примечания: * – $p < 0,05$.

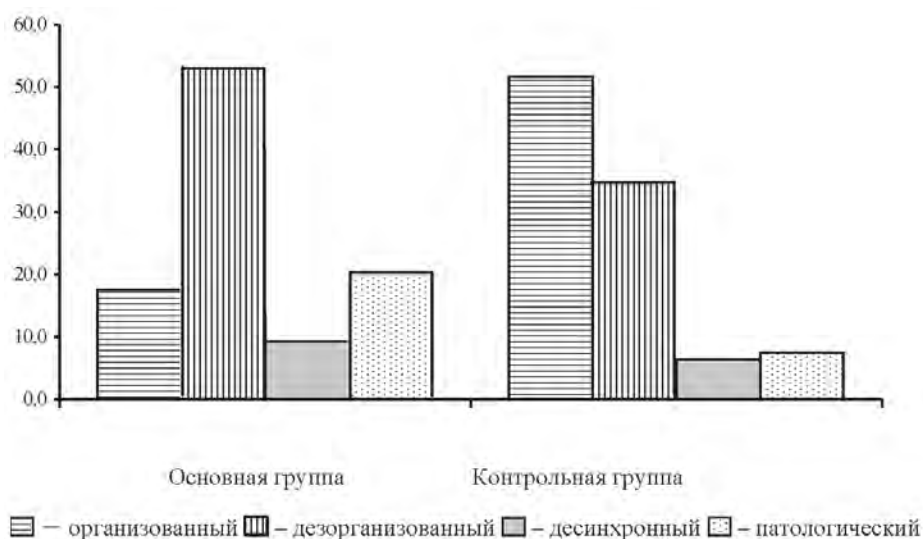


Рис. 3. Биоэлектрическая активность головного мозга у детей основной и контрольной групп

Заключение

Таким образом, у детей с органическими психическими расстройствами, проживающих в экологически неблагоприятном регионе Восточного Забайкалья, выявлены нейроиммуноэндокринные нарушения. Можно полагать, что длительное воздействие ионизирующей радиации и тяжелых металлов-токсикантов приводят к повышению интенсивности свободнорадикального окисления липидов в мембранах клеток, а с течением времени – и к истощению механизмов антирадикальной защиты. Мембранодеструкция нейронов приводит к выходу в свободный кровоток нейронспецифических белков и ферментов (нейронспецифическая енолаза, миелин-ассоциированный гликопротеин, фактор роста нервов), которые являются забарьерными веществами, в норме не присутствующими в общем кровотоке, и поэтому распознаются иммунокомпетентными клетками как антигены. Их появление в кровотоке активизирует иммунокомпетентные клетки и стимулирует выработку ими аутоантител (аутоантитела к миелин-ассоциированному гликопроте-

ину, аутоантитела к фактору роста нервной ткани). Образующиеся в результате реакции «антиген-антитело» иммунные комплексы осаждаются на мембранах клеток и приводят к аутоиммунной реакции с активацией процессов липопероксидации и тем самым способствуют усилению и поддержанию мембранодеструкции. Длительное проживание ребенка в условиях экопатогенного воздействия приводит к снижению активности нейропротекторных механизмов, в частности трофических факторов головного мозга. Выявленные изменения биоэлектрической активности головного мозга объективно подтверждают высказанное нами предположение о роли нервной системы в качестве субстрата экопатогенного воздействия.

Указанные патогенетические механизмы при экологообусловленных органических психических расстройствах у детей являются обоснованием для проведения комплексной корригирующей терапии с использованием нейрометаболических, антиоксидантных средств, иммуномодулирующих и ноотропных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов В.В., Абрамова Т.Я. Асимметрия нервной, эндокринной и иммунной систем. – Новосибирск: Наука, 1996. – 97 с.
2. Александровский Ю.А., Чехонин В.П. Клиническая иммунология пограничных психических расстройств. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 256 с.
3. Гичев Ю.П. Загрязнение окружающей среды и здоровье человека (печальный опыт России). – Новосибирск: СО РАМН, 2002. – 230 с.
4. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В., Сепиашвили Р.И. Нейроиммунопатология (руководство). – М., 2003. – 438 с.
5. Новиков В.С., Смирнов В.С. Иммунология экстремальных состояний. – СПб.: Наука, 1995. – 172 с.
6. Сидоренко Г.И., Захарченко Г.И., Морозов М.П., Кошелев Н.Ф. Эколого-гигиенические проблемы исследования иммунного статуса человека в популяции – М., 1992. – С. 103.
7. Сухотина Н.К. Психическое здоровье детей, проживающих в регионах с различным уровнем антропогенного загрязнения. Сообщение 1 // Социальная и клиническая психиатрия. – 2001. – Т. 11, № 2. – С. 19–23.
8. Conrad S. Toxic models of human motor neuron disease: Metals, ChE inhibitors // Neurodegenerative disorders: The role played by endotoxins and xenobiotics / S. Conrad, L.O. Ronnevi (Eds.). – NY.: Raven Press, 1998. – P. 217–224.
9. Kiecolt Glaser J.K., Glaser R. Psychoneuroimmunology and health consequences: data and shared mechanisms // Psychosom. Med. – 1995. – Vol. 57, N 3. – P. 269–274.

PATHOGENESIS OF ORGANIC INTELLECTUAL DISTURBANCES IN CHILDREN EXPOSED TO UNFAVORABLE ECOLOGIC EFFECTS

N. V. Govorin, T. P. Zlova, V. V. Akhmetova, I. L. Morozova

Objective: investigation of neuroimmunoendocrinological mechanisms of organic mental disorders in children exposed to ecologically polluted environment in a region of Zabaikalye. Material: 33 children. Method: measuring the levels of intermediate products of the lipid peroxide oxidation, antioxidant protection

factors, thyroid status and a number of immune parameters. Neuroimmunoendocrinological disturbances caused by long-term exposure to radiation and toxic metals in children with organic mental disorders are expected to help in detection of pathogenetic mechanisms underlying these disorders and their complex treatment.