

Отман И.Н., Зозуля С.А., Сарманова З.В., Ключник Т.П.

Воспалительные и аутоиммунные реакции при различных формах нарушения функционирования нервной системы

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья»,
115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34

Проведен сравнительный анализ воспалительных факторов (по активности лейкоцитарной эластазы и $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора), а также аутоиммунных реакций (по уровню аутоантител к фактору роста нервов и основному белку миелина) в сыворотке крови 107 детей с последствиями перинатальных поражений ЦНС, 188 детей с расстройствами аутистического спектра и 108 подростков с шизофренией в динамике. Исследованы клиничко-иммунологические взаимосвязи между этими показателями и клинической оценкой состояния больных по соответствующим психометрическим шкалам. Подтверждена вовлеченность врождённого иммунитета в патогенез всех изученных форм нарушения функционирования нервной системы. Активация приобретённого иммунитета (аутоиммунные реакции) выявлена только у пациентов с наиболее тяжёлыми формами нарушений. Выявлена взаимосвязь между активностью/уровнем иммунологических показателей и остротой и тяжестью патологического процесса в нервной системе во всех обследованных группах. Таким образом, воспалительные и аутоиммунные реакции являются общим патогенетическим механизмом всех изученных форм нарушения функционирования нервной системы.

Ключевые слова: воспалительные факторы; аутоиммунные реакции; последствия перинатальных поражений ЦНС; расстройства аутистического спектра; подростковая шизофрения

Otman I.N., Zozulya S.A., Sarmanova Z.V., Klushnik T.P.

Inflammatory and autoimmune reactions in different forms of nervous system functioning disorders

Federal State Budgetary Scientific Institution «Mental Health Research Centre», 34, Kashirskoye sh., Moscow, 115522, Russia

Parameters of innate (the leukocyte elastase (LE) and $\alpha 1$ -proteinase inhibitor ($\alpha 1$ -PI) activity) and adaptive immunity (the level of autoantibodies to neuroantigens nerve growth factor (NGF) and myelin basic protein (MPB)) were studied over time in the blood serum of 107 children with perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy; 188 children with autism spectrum disorder; 108 patients with schizophrenia. The correlations between immunological parameters and clinical status assessment in all groups of patients using psychometric scales were analyzed. The involvement of innate immunity, i.e. inflammatory reactions, in pathogenesis of all analyzed forms of nervous system functioning disorders was confirmed. The activation of adaptive immunity, i.e. autoimmune reactions, was found only in the group of patients with the most severe forms of nervous system functioning endogenous disorders. The results indicate that the inflammatory and autoimmune reactions are pathogenic mechanism of all studied forms of nervous system functioning disorders.

Key words: inflammatory and autoimmune reactions; perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy; autism spectrum disorder; schizophrenia

Нарушения функционирования нервной системы (НФНС) могут возникать под влиянием как экзогенных (гипоксические, инфекционные, травматические, токсические, психогенные), так и эндогенных (генетические) факторов, а также при их сочетании и взаимодействии. Трудности клинической диагностики этих состояний в детском и подростковом возрасте могут быть связаны с неспецифической клинической картиной болезни ввиду незрелости нервной системы.

Исследование патогенетической роли иммунных факторов при нервно-психической патологии является актуальным направлением современной нейробиологии [1—3]. Первые исследования в этом направлении, начатые в 60-е годы XX века, связаны с появлением аутоиммунной гипотезы, в основе которой лежат данные, свидетельствующих о наличии в крови больных с аутизмом и шизофренией, повышенных уровней аутоантител (ААТ) к антигенам мозга. Известно, что в норме ААТ являются регуляторами многих физиологических процессов в организме, а их повышение рассматривается в качестве неблагоприят-

Для корреспонденции: Отман Ирина Николаевна, науч. сотр. лаб. нейробиологии, e-mail: irinaot@mail.ru

ного фактора, свидетельствующего о развитии патологического процесса [4, 5].

В последнее десятилетие наблюдается повышенный интерес к изучению роли воспалительных реакций в развитии нервно-психических заболеваний. Признаки воспалительных реакций выявляют как в мозге, так и в крови таких больных. В мозге эти изменения затрагивают морфологию и функциональную активность глиальных клеток, вспомогательных клеток, окружающих нейроны и выполняющих опорную, трофическую и защитную функции по отношению к ним [6, 7]. В крови и ликворе пациентов признаки воспаления проявляются в виде нарушения цитокинового баланса в сторону увеличения содержания провоспалительных факторов (IL-1, -6, -8, IFN- α и - β) [8—10], повышения активности металлопротеиназ, активно участвующих в деструкции тканей при развитии воспалительного процесса [11], селектинов, молекул адгезии, белков острой фазы воспаления (С-реактивный белок) др. [12]. Выявлены признаки морфологических, количественных и функциональных изменений ряда иммунных клеток: Т- и В-лимфоцитов [13], НК клеток, моноцитов [14, 15].

Среди различных иммунологических показателей, детектируемых в крови больных с нервно-психическими заболеваниями, наибольший интерес представляют те из них, которые взаимосвязаны с особенностями клинического состояния пациентов. По результатам наших исследований, проведённых в лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ НЦПЗ [16, 11], к таким показателям относятся факторы врождённого иммунитета — активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и α 1-протеиназного ингибитора (α 1-ПИ).

ЛЭ — сериновая протеаза, выделяющаяся во внеклеточное пространство из азурофильных гранул нейтрофилов при дегрануляции. ЛЭ разрушает коллаген I, II, III, IV типов, эластин, факторы коагуляции — фибриноген и фибрин, а также базальную мембрану эндотелия сосудов. В некоторых случаях ЛЭ рассматривается в качестве фактора, вовлечённого в нарушение проницаемости ГЭБ [17, 18].

α 1-ПИ — белок острой фазы воспаления, уровень которого повышается в сыворотке одним из первых при развитии воспалительных реакций. α 1-ПИ ограничивает протеолитическую активность ЛЭ, выполняя важную функцию в регуляции воспалительных реакций [19].

Другими иммунологическими показателями, взаимосвязанными с особенностями клинического состояния больных, являются уровни ААТ к нейроантигенам [16, 20]. Повышенный синтез ААТ к нейроантигенам является специфической реакцией приобретённого иммунитета на патологический процесс

в нервной ткани, в том числе обусловленный нарушением проницаемости ГЭБ.

В настоящей работе проведён сравнительный анализ показателей врождённого и приобретённого иммунитета при различных формах НФНС в динамике заболевания в ходе проводимой терапии, что представляет значительный интерес для диагностики, терапии и прогноза дальнейшего развития этих состояний. Исследованы НФНС как экзогенной (дети с последствиями ПП ЦНС), так и эндогенной природы (дети с РАС и подростки с шизофренией).

Методика

Исследование выполнено на клинической базе отделений восстановительного лечения ФГБНУ Научного центра здоровья детей и следующих подразделений ФГБНУ НЦПЗ: отдел по изучению проблем детской психиатрии с группой исследования детского аутизма, отдел по изучению проблем подростковой психиатрии на базе подростковых отделений Московской городской клинической психиатрической больницы № 15 и отдел по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний с группой по изучению психических расстройств юношеского возраста.

Иммунологическое исследование проведено в лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ НЦПЗ.

Было обследовано 3 группы пациентов.

1-я группа — 107 детей с последствиями ПП ЦНС гипоксически-ишемического генеза (G93.4, G24.8 по МКБ-10) в возрасте от 1 до 12 мес. (средний возраст $9,6 \pm 5,7$ мес.). Дети были разделены на две подгруппы в зависимости от гестационного возраста при рождении: 1-я подгруппа — доношенные дети ($n = 80$, средний возраст $5,6 \pm 3$ мес.) и 2-я подгруппа — недоношенные дети 34—36 нед. гестации ($n = 27$, средний возраст $6,7 \pm 2,5$ мес.).

Оценка психомоторного развития (ПМР) детей проводилась с использованием психолого-неврологического теста «Гном» [21].

Клиническое и иммунологическое обследование (оценка ПМР и определение показателей врождённого и приобретённого иммунитета) проводили в динамике: до лечения и повторно — через 6—12 мес. после лечения. Проводимая терапия включала препараты ноотропного ряда, витамины группы В, вазоактивные, метаболические, противосудорожные, гиполикворные, антиспастические и седативные препараты.

Критерием включения в исследование служило наличие у детей задержки психомоторного развития (ЗПМР) вследствие ПП ЦНС гипоксически-ишемического генеза; критерием исключения — ЗПМР,

обусловленная наследственной патологией или врождёнными пороками развития ЦНС.

2 группа — 188 детей с психотическими формами РАС (средний возраст $9 \pm 2,3$ года). Все дети также были разделены на две подгруппы:

- 1-я подгруппа — 129 пациентов с детским психозом (ДП — F84.02 по МКБ-10);
- 2-я подгруппа — 59 пациентов с атипичным детским психозом (АДП — F84.11).

Клинико-психопатологическая оценка больных с РАС проводилась с использованием шкалы психологообразовательного профиля РЕР [22] (суммарный балл по когнитивным и аутистическим подшкалам) и шкалы количественной оценки выраженности детского аутизма CARS [23].

Критерием включения служило наличие у детей манифестного острого развернутого психотического приступа — детского психоза (F84.02) или эндогенного атипичного детского психоза (F84.11).

Критерием исключения являлись непсихотические формы РАС (синдром Аспергера, синдром Каннера, атипичный аутизм при генетических синдромах Мартина—Белл, Ретта, Дауна, Ангельмана) или другие психотические формы РАС при установленных формах генетической патологии с умственной отсталостью.

3-я группа — 108 пациентов подросткового возраста с диагнозом шизофрении (средний возраст $17,8 \pm 1,8$ года), разделённых на две подгруппы:

- 1-я подгруппа — пациенты с малопрогредиентной шизофренией (МШ) с непрерывным течением (шизотипическое расстройство — F21.4, F21.3) — 30 чел.;
- 2-я подгруппа — пациенты с приступообразно-прогредиентной шизофренией (ППШ) (параноидная шизофрения — F20.01, F20.02) — 78 чел.

Для клинической оценки пациентов с шизофренией использовали шкалу оценки позитивных и негативных синдромов PANSS [24].

Критерием включения больных в исследование было наличие выраженного обострения шизофренического процесса.

Клинико-иммунологическое обследование пациентов с РАС и шизофренией также проводили в динамике: до лечения (при поступлении в стационар в стадии обострения) и повторно (через 1—3 мес. после проведенной терапии в стадии терапевтической ремиссии). Традиционная терапия включала в себя типичные (галоперидол, аминазин, клопиксол, хлорпротиксен) и атипичные (азалептин, рисполепт, зипрекс) нейролептики, антидепрессанты (амитриптилин, анафранил), ингибиторы обратного захвата серотонина (золот).

Соответствующие контрольные группы были сформированы из соматически и психически здоро-

вых детей и подростков, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами обследованных групп:

- 30 детей первого года жизни (средний возраст $6,2 \pm 2,5$ мес.);
- 26 детей (средний возраст $7 \pm 2,8$ года);
- 30 подростков (средний возраст $16 \pm 1,5$ года).

Критерием исключения для контрольных групп служило наличие неврологической или психической патологии.

Критериями исключения для всех групп пациентов и групп контроля было наличие аутоиммунных и острых инфекционно-воспалительных заболеваний в течение 2 месяцев, предшествующих обследованию.

Энзиматическую активность ЛЭ определяли спектрофотометрическим методом по скорости расщепления специфического хромогенного субстрата N- α -трет-Вос-L-аланин-п-нитрофенилового эфира и оценивали в нмоль/мин \times мл [25, 26].

Функциональную активность α 1-ПИ в сыворотке крови оценивали с помощью унифицированного энзиматического метода [27] по степени ингибирования трипсина с использованием в качестве субстрата N- α -бензоил-L-аргинин этиловый эфир гидрохлорида, а оценивали в ингибиторных единицах на 1 мл (ИЕ/мл).

Уровень ААТ к нейроантигенам: фактору роста нервов (ФРН) и основному белку миелина (ОБМ) в сыворотке крови определяли методом твёрдофазного иммуноферментного анализа и оценивали в единицах оптической плотности [16].

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием компьютерной программы Statistica-7 (для Windows, StatSoft., Inc., USA). Для статистического анализа были выбраны следующие непараметрические методы: U-критерий Манна—Уитни; T-критерий Вилкоксона; коэффициент ранговой корреляции Спирмана (r); медиана; интерквартильный размах (25-й; 75-й процентиль) и Chi-square (χ^2).

Результаты и обсуждение

На рис. 1—3 приведена динамика определения изучаемых иммунологических показателей при всех изученных формах НФНС. Полученные результаты представлены в процентах по отношению к контролю.

Как показано на рис. 1—3, до начала лечения выявлена активация врожденного иммунитета (по активности ЛЭ и α 1-ПИ) по сравнению с контролем в сыворотке крови пациентов всех обследованных групп: детей с последствиями ПП ЦНС, детей с РАС, а также подростков с шизофренией ($p < 0,01$ для всех групп). При этом достоверных отличий по

активности изучаемых показателей между группами не обнаружено.

В каждой нозологической группе выявлены клинико-биологические корреляции между активностью ЛЭ и степенью остроты патологического процесса, выраженной в баллах по соответствующим психометрическим шкалам.

Выявлены отрицательные корреляции между активностью ЛЭ и общим баллом по тесту «Гном» у детей с последствиями ПП ЦНС ($r = 0,56$, $p = 0,03$); между активностью ЛЭ и баллом по субшкале «взаимоотношения» шкалы психолого-образовательного профиля РЕР у детей с РАС ($r = 0,27$, $p < 0,03$), а также положительная корреляция между

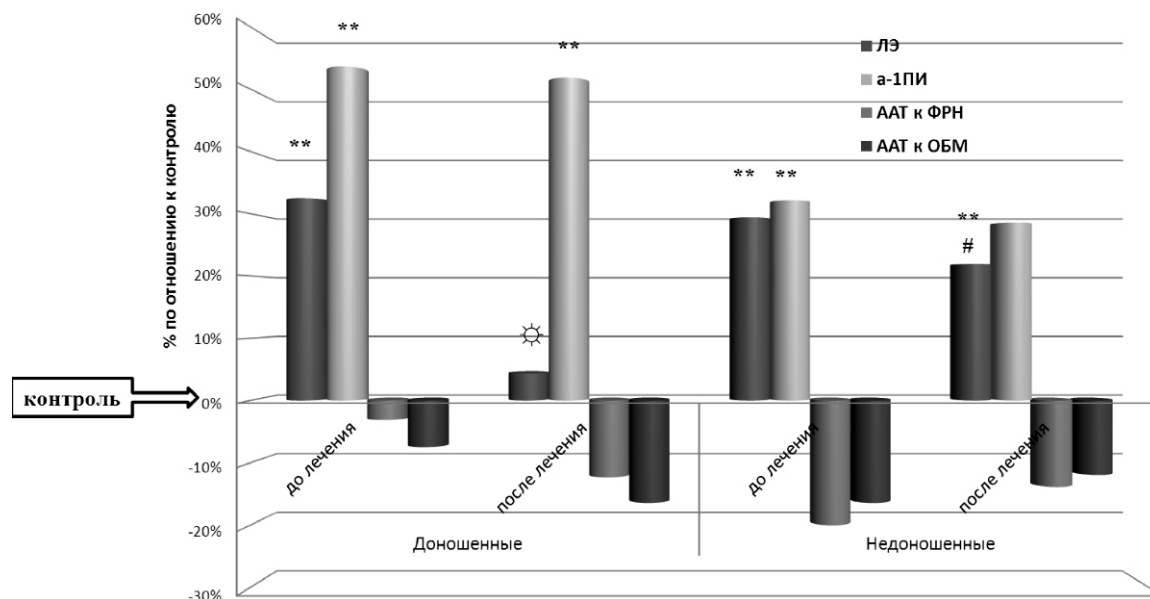


Рис. 1. Активность/уровень иммунологических показателей (ЛЭ, α-1ПИ и ААТ к фактору роста нервов, основному белку миелина) в сыворотке крови детей с последствиями ПП ЦНС:

** – достоверные отличия от контрольной группы, $p < 0,01$; # – достоверные различия между группами, $p < 0,05$; ⁰ – достоверные различия между обследованием до лечения и после лечения, $p < 0,01$.

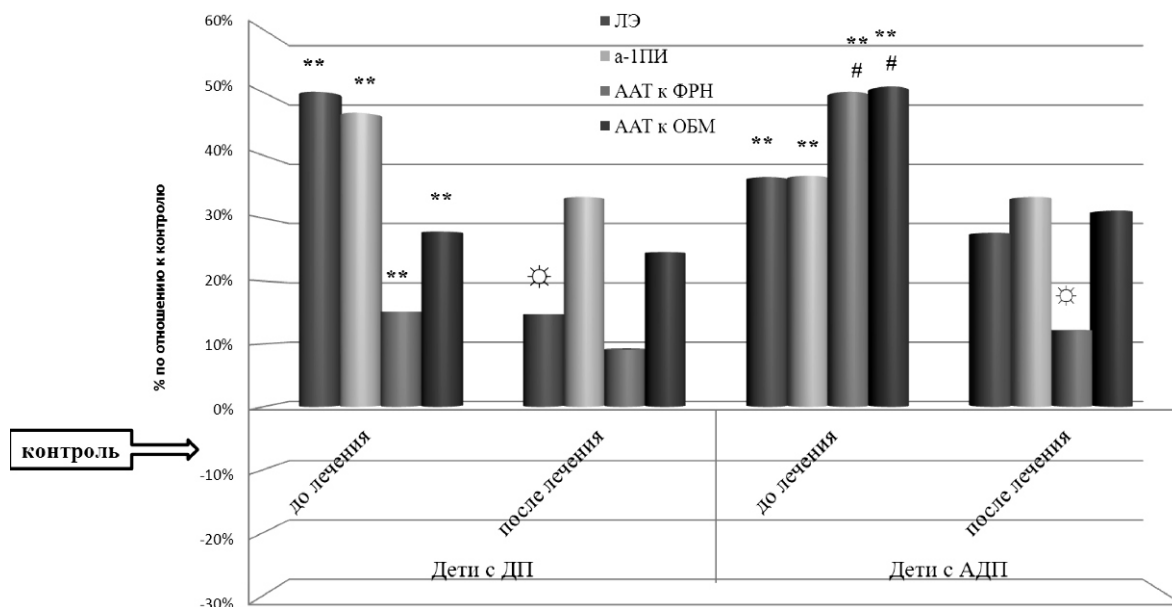


Рис. 2. Активность/уровень иммунологических показателей (ЛЭ, α-1ПИ и ААТ к фактору роста нервов, основному белку миелина) в сыворотке крови детей с РАС:

** – достоверные отличия от контрольной группы, $p < 0,01$; # – достоверные различия между группами, $p < 0,05$; ⁰ – достоверные различия между обследованием до лечения и после лечения, $p < 0,05$.

активностью ЛЭ и суммарным баллом по шкале PANSS при шизофрении ($r = 0,53, p < 0,05$).

Таким образом, активность ЛЭ взаимосвязана с острой патологическим процессом при последствиях ПП ЦНС, РАС и шизофрении.

Корреляционный анализ между клинической оценкой по тесту «Гном» в общей группе детей с ПП ЦНС и активностью α -1ПИ выявил прямую взаимосвязь между этими показателями ($r = 0,31, p < 0,01$). Выявлена положительная корреляция между активностью α 1-ПИ и выраженностью клинической симптоматики по шкале позитивных синдромов (PANSS) у подростков с шизофренией ($r = 0,65, p < 0,05$), т.е. чем выше активность α 1-ПИ, тем тяжелее состояние пациента.

Таким образом, выявленная активация врожденного иммунитета (оцененная по активности ЛЭ и функциональной активности α 1-ПИ) наблюдается при всех изученных формах НФНС (как экзогенных, так и эндогенных) и, следовательно, является неспецифической реакцией иммунной системы на патологический процесс в нервной системе.

С одной стороны, повышение активности ЛЭ можно рассматривать как естественный ответ нормальной иммунной системы на повреждение. С другой стороны, развитие воспалительного процесса и нарастание активности ЛЭ может способствовать повреждению эндотелиальных клеток, ослаблению межэндотелиальных связей, расщеплению поверхностных белков и нарушению целостности сосудов ГЭБ, что мо-

жет привести к выходу в кровотоки нейроантигенов с последующим синтезом ААТ, т.е. активации приобретенного иммунитета.

По данным литературы, аутоиммунный компонент к нейроантигенам сопровождается различными неврологическими и психическими заболеваниями, в том числе гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС, биполярными и аффективными психозами, шизофренией и др., однако взаимосвязь между уровнем ААТ и особенностями клинического состояния пациентов тщательно не исследовалась.

В настоящей работе показано, что до лечения достоверно высокий уровень ААТ по сравнению с контролем наблюдается в крови пациентов с наиболее тяжелыми эндогенными формами НФНС: в общей группе детей с РАС ($p < 0,05$ у детей с ДП и $p < 0,001$ у детей с АДП) и подростков с ППШ ($p < 0,01$). В общей группе детей с последствиями ПП ЦНС, а также в подгруппе больных с МШ (относительно благоприятной по исходу форме подростковой шизофрении), достоверного повышения уровня ААТ не наблюдалось.

Можно предположить, что появление высоких титров ААТ к ФРН у больных с ДП, АДП и ППШ в стадии обострения обусловлено большей степенью выраженности деструктивного процесса в нервной системе, а также повышением проницаемости ГЭБ, что имеет место при шизофрении [11, 15]. Циркулирующие в крови ААТ могут проникать

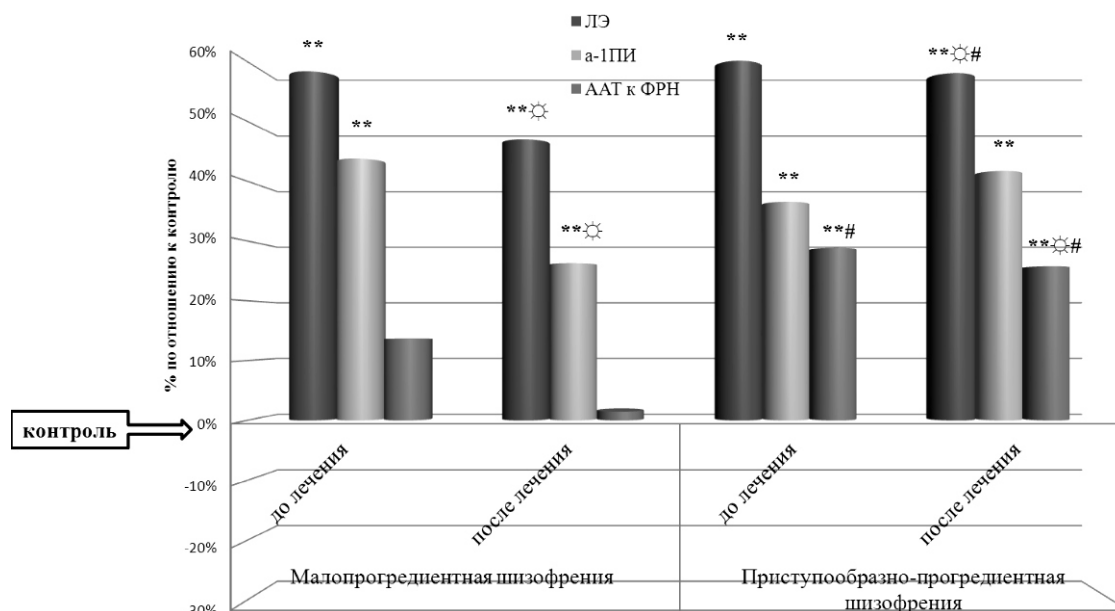


Рис. 3. Активность/уровень иммунологических показателей (ЛЭ, α -1ПИ и ААТ к фактору роста нервов) в сыворотке крови подростков с шизофренией:

** — достоверные отличия от контрольной группы, $p < 0,01$; # — достоверные различия между группами, $p < 0,01$; ☼ — достоверные различия между обследованием до лечения и после лечения, $p < 0,01$

в мозг и связываться с соответствующими мишенями, что приводит к нарушению их функционирования.

Нельзя также исключить, что запуск аутоиммунных реакций может быть связан с генетически обусловленным нарушением функционирования самой иммунной системы. Так, например, область хромосомы 6 в локусе HLA, связанная с повышенным риском аутоиммунных нарушений, ассоциирована в свою очередь с повышенным риском развития как РАС, так и шизофрении.

Отсутствие повышения уровня ААТ к нейроантигенам в общей группе детей с последствиями ПП ЦНС можно объяснить, с одной стороны, особенностями выборки пациентов: у большинства обследованных детей этой группы (52%) выявлены относительно легкие НФНС — лёгкая степень ЗПМР, обусловленная отсутствием выраженных морфологических изменений в мозге, не сопровождающихся деструкцией. Такой вариант НФНС является благоприятным с точки зрения компенсации нарушений и прогноза дальнейшего развития ребенка. С другой стороны, структурно-функциональные изменения мозга у детей с ПП ЦНС, обусловленные действием гипоксии, компенсируются, возможным связыванием вышедших в кровоток аутоантигенов (в случае прорыва ГЭБ) соответствующими ААТ и выведением их из организма в составе циркулирующих иммунных комплексов.

Детальный анализ полученных данных показал, что при обследовании до лечения в каждой подгруппе были выявлены пациенты со значительным повышением уровней ААТ к нейроантигенам. С учётом этого, в каждой подгруппе была определена доля гипериммунных сывороток к нейроантигенам, т.е. сывороток, уровень антител которых превышал 75-й процентиль контрольной группы, и сопоставление частоты встречаемости гипериммунных сывороток и сывороток с нормальным уровнем ААТ в каждой из изученных подгрупп пациентов.

Частота встречаемости гипериммунных сывороток в группах с наиболее тяжелыми формами НФНС существенно выше, чем в группах с относительно легкими формами. Установлено, что доля гипериммунных сывороток среди детей с последствиями ПП ЦНС достоверно выше у недоношенных детей по сравнению с доношенными (44% и 12,5% соответственно, $\chi^2 = 4,63$; $p = 0,03$), а также среди пациентов с тяжелой ЗПМР по сравнению с лёгкой ЗПМР (53% и 14% соответственно, $\chi^2 = 4,73$; $p = 0,03$).

Доля гипериммунных сывороток среди детей с РАС составляет 51% у пациентов с АДП, что достоверно выше чем в группе пациентов с ДП (10%) ($\chi^2 = 6,21$, $p < 0,01$). Доля гипериммунных сывороток среди подростков с шизофренией составляет 59%

у пациентов с ППШ, что достоверно выше чем в группе пациентов с МШ (16%) ($\chi^2 = 5,61$, $p < 0,01$).

Полученные результаты подтверждают и выявленные клиничко-биологические корреляции. Так в общей группе пациентов с РАС наблюдается отрицательная корреляция между уровнем ААТ к ФРН и суммарной оценкой по шкале РЕР: по аутистической подшкале ($r = 0,34$, $p < 0,01$), по когнитивной подшкале ($r = 0,28$, $p < 0,03$), свидетельствующая, что чем выше уровень ААТ, тем значительнее выражены аутистические и когнитивные расстройства у пациентов. Также выявлена положительная корреляция между уровнем ААТ к ФРН и оценкой степени аутизма по шкале CARS ($r = 0,34$, $p < 0,03$). Таким образом, чем выше уровень ААТ к ФРН, тем тяжелее клиническое состояние пациентов с РАС.

Подобные взаимосвязи наблюдаются и в общей группе пациентов с шизофренией: выявлена прямая корреляция между уровнем ААТ к ФРН и выраженностью клинической симптоматики по Шкале позитивных синдромов PANSS ($r = 0,59$, $p < 0,05$).

Таким образом, аутоиммунные реакции к нейроантигенам вовлечены в патологический процесс как экзогенных, так и эндогенных нарушений развития нервной системы. Повышение уровня ААТ, наблюдаемое в общей группе пациентов только при наиболее тяжелых эндогенных заболеваниях в стадии обострения (ДП, АДП и ППШ) может служить маркером тяжести текущего патологического процесса в нервной системе.

Повторное клиничко-иммунологическое обследование, проведённое после терапии, показало, что в обеих подгруппах детей с последствиями ПП ЦНС наблюдается снижение активности ЛЭ по сравнению с первым обследованием, достигающее уровня статистической значимости только в группе доношенных детей ($p < 0,01$). При этом активность ЛЭ у недоношенных детей после лечения по-прежнему превышает контрольные показатели ($p < 0,01$) и активность ЛЭ у доношенных детей ($p < 0,05$), что, вероятно, свидетельствует о более длительном процессе компенсации в этой подгруппе пациентов и отражает наличие текущего патологического процесса в нервной системе.

Активность α -1ПИ при повторном обследовании в обеих подгруппах детей с последствиями ПП ЦНС достоверно выше контрольных значений ($p < 0,05$). Между собой доношенные и недоношенные дети не отличались по активности α 1-ПИ.

Средний уровень ААТ в обеих подгруппах в динамике не отличался от контрольных значений.

В группе детей с РАС на фоне улучшения клинического состояния после терапии наблюдается сниже-

ние активности ЛЭ по сравнению с обследованием до лечения, достигающее достоверности только в подгруппе детей с ДП ($p < 0,05$). У пациентов с ДП это снижение было более выражено и достигало контрольных значений, что, предположительно, может свидетельствовать о достижении пациентами устойчивой терапевтической ремиссии. Напротив, при АДП (более тяжелой форме РАС) активность ЛЭ оставалась достоверно повышенной, как по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), так и подгруппой с детским психозом ($p < 0,05$). Активность $\alpha 1$ -ПИ оставалась достоверно повышенной в обеих подгруппах пациентов ($p < 0,001$).

В подгруппе пациентов с АДП после лечения наблюдалось снижение уровня ААТ к нейроантигенам, не достигающее, однако, контрольных значений (для ААТ к ОБМ ($p < 0,01$)). Вероятно, повышенные значения иммунологических показателей у пациентов этой подгруппы после терапии отражают течение сохраняющегося патологического процесса.

Сходные изменения были выявлены и при изучении динамики иммунологических показателей у пациентов с шизофренией. Улучшение клинического состояния в период ремиссии у пациентов с МШ и ППШ сопровождалось достоверным снижением активности ЛЭ и α -1ПИ по сравнению с первым обследованием (кроме активности α -1ПИ у пациентов с ППШ) ($p < 0,05$). При этом активность изучаемых показателей по-прежнему превышала контрольные значения ($p < 0,05$). Активность ЛЭ у пациентов с ППШ оставалась достоверно выше, чем у пациентов с МШ ($p < 0,05$). Существенных изменений активности α -1ПИ в обследованных подгруппах в динамике не наблюдалось.

На фоне лечения уровень ААТ к ФРН достоверно изменился только в группе пациентов с ППШ, оставаясь при этом выше контроля ($p < 0,05$). При межгрупповом сравнении уровень ААТ к ФРН у пациентов с ППШ на фоне лечения оставался достоверно более высоким, чем у пациентов с МШ ($p < 0,05$).

Таким образом, активация показателей как врожденного, так и приобретенного иммунитета выявлена в крови детей и подростков при всех изученных формах НФНС. Показано, что изученные иммунологические показатели тесно коррелируют с особенностями клинического состояния пациентов. Комплексное использование этих показателей, отражающее взаимосвязи между врожденным и приобретенным иммунитетом, может служить дополнительным объективным критерием к клиническому обследованию пациентов всех групп для оценки текущего патологического процесса в нервной системе, а также для мониторинга их состояния.

Список литературы

1. Рогаткин С.О., Блинов Д.В., Володин Н.Н. и др. Перспективы применения иммуноферментного анализа нейроспецифических антигенов в перинатальной неврологии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2003; 2(4): 8-13.
2. Pathmanandavel K., Starling J, Dale RC, Brilot F. Auto-antibodies and the immune hypothesis in psychotic brain diseases: challenges and perspectives. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013: 257184. doi: 1155/2013/257184. Epub 2013 aug 24.
3. Piras IS, Naapanen L, Napolioni V, Sacco R, Van de Water J, Persico AM. Anti-brain antibodies are associated with more severe cognitive and behavioral profiles in Italian children with Autism Spectrum Disorder. *Brain Behav Immun*. 2014; 3: S0889-1591.
4. *Актуальные проблемы нейрориммунологии* Руководство под редакцией Г.Н. Крыжановского, С.В. Магаевой, С.Г. Морозова, Москва, 2012.
5. Enstrom AM, Van de Water JA, Ashwood P. Autoimmunity in autism. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009; 10(5): 463-73.
6. Hagberg H., Gressens P., Mallard C. Inflammation during fetal and neonatal life: implications for neurologic and neuropsychiatric disease in children and adults. *Ann. Neurol*. 2012; 71: 444-57.
7. Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry*. 2000; 157: 683-94.
8. Холичев Д.А., Боженов Ю.А. Особенности течения воспалительной реакции у новорожденных детей с церебральной ишемией различной степени тяжести. *Дальневосточный медицинский журнал*, 2008; 1: 44-6.
9. Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Pessah I, Van de Water J. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. *Brain Behav Immun*. 2011; 25(1): 40-5.
10. Zerbo O, Yoshida C, Grether JK, Van de Water J, Ashwood P, Delorenze GN, Hansen R.L. et al. Neonatal cytokines and chemokines and risk of Autism Spectrum Disorder: the Early Markers for Autism (EMA) study: a case-control study. *J Neuroinflammation*. 2014; 11: 113.
11. Шербак И.В., Калета В.Г., Бархатова А.Н., Ключник Т.П. Маркеры эндотелиальной дисфункции при приступообразно-прогредиентной шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2005; 105(3): 43-6.
12. Dickerson F., Stallings C., Origoni A. et al. C-reactive protein is elevated in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2013; 134(1): 198-202.
13. Miller B., Gassama B., Sebastian D., Buckley P. Meta-analysis of lymphocytes in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry*, 2013, 73(10): 993-9.
14. Enstrom AM, Onore CE, Van de Water JA, Ashwood P. Differential monocyte responses to TLR ligands in children with autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun*. 2010; 24(1): 64-71.
15. Muller N., Wagner J.K., Krause D., Weidinger E., Wildenauer A., Obermeier M., Dehning S., Gruber R., Schwarz M. Impaired monocyte activation in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2012; 198(3): 341-6.
16. Ключник Т.П., Андросова Л.В., Симашкова Н.В. Состояние врожденного и приобретенного иммунитета у детей с психотическими формами расстройств аутистического спектра. *Журнал Неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова*. 2011; 8: 41-5.
17. Аверьянов А.В. Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни лёгких. *Журнал Цитокины и воспаление*. 2007; 6(4): 3-8.
18. Domotor E, Bartha K, Machovich R, Adam-Vizi V. Protease-activated receptor-2 (PAR-2) in brain microvascular endothelium and its regulation by plasmin and elastase. *J Neurochem*. 2002; 80(5): 746-54.
19. Stockley RA. Alpha-1-antitrypsin Review. *Clin Chest Med*. 2014; 35(1): 39-50.

20. Cabanlit M, Wills S, Goines P, Ashwood P, Van de Water J. Brain-specific autoantibodies in the plasma of subjects with autistic spectrum disorder. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1107: 92-103.

21. Козловская Г.В., Горюнова А.В. Психические нарушения у детей раннего возраста (клиника, эпидемиология, вопросы реабилитации). Дисс. д-ра мед. наук. М., 1995, 283 с.

22. Schpler E., Reichler R. Psychoeducation Profile — PEP. 1979 Baltimore, University Park Press.

23. Schopler E., Reichler R.J., Renner B.R. *The childhood Autism Rating Scale — CARS.* Los Angeles, CA. 1988.

24. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. Positive and Negative Syndrome Scale — PANSS, 1987.

25. Парфенкова В.Г., Оглоблина О.Г., Домба Г.Ю. Дисбаланс протеиназиоингибиторной системы плазмы крови при семейной гиперхолестеринемии. *Кардиология.* 1989; 9: 94-6.

26. Visser J., Blout E. The use of p-nitrophenyl N-tert-butyl-oxycarbonyl-L-alanine as substrate for elastase. *Biochem. Biophys. Acta,* 1972; V.268: 257-60.

27. Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. Унифицированный метод определения активности α 1-антитрипсина и α 2-макроглобулина в сыворотке крови человека. *Вопросы мед. химии.* 1977; 25(4): 494-9.

Поступила 29.06.15

References

1. Rogatkin S.O., Blinov D.V., Volodin N.N Prospects for the use of immunoassay neurospecific antigens in perinatal neurology. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2003; 2(4), 8-13. (in Russian)

2. Pathmanandavel K., Starling J, Dale RC, Brilot F. Autoantibodies and the immune hypothesis in psychotic brain diseases: challenges and perspectives. *Clin Dev Immunol.* 2013; 257-84.

3. Piras IS, Haapanen L, Napolioni V, Sacco R, Van de Water J, Persico AM. Anti-brain antibodies are associated with more severe cognitive and behavioral profiles in Italian children with Autism Spectrum Disorder. *Brain Behav Immun.* 2014, № 3, S0889-1591.

4. *Actual problems of neuroimmunology [Aktualnye problem nyroimmunologii]* The textbook edited by Kryzhanovsky G.N., Magaeva S.V., Morozov S.G, 2012, Moscow. (in Russian)

5. Enstrom AM, Van de Water JA, Ashwood P. Autoimmunity in autism. *Curr Opin Investig Drugs.* 2009; 10(5): 463-73.

6. Hagberg H., Gressens P., Mallard C. Inflammation during fetal and neonatal life: implications for neurologic and neuropsychiatric disease in children and adults. *Ann. Neurol.* 2012; 71: 444-57.

7. Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry.* 2000; 157: 683-94.

8. Holichev D.A., Bozhenov U.A. Peculiarities of the inflammatory response in neonates with cerebral ischaemia varying degrees of severity. *Dalnevostochniy medicinskiy zhurnal.* 2008; 1: 44-6. (in Russian)

9. Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Pessah I, Van de Water J. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. *Brain Behav Immun.* 2011; 25(1): 40-5.

10. Zerbo O, Yoshida C, Grether JK, Van de Water J, Ashwood P, Delorenze GN, Hansen RL et al. Neonatal cytokines and chemokines and risk of Autism Spectrum Disorder: the Early Markers for Autism (EMA) study: a case-control study. *J Neuroinflammation.* 2014; 11: 113.

11. Shcherbakova I.V., Kaleda V.G., Barhatova A.N., Klyushnik T.P. Markers of endothelial dysfunction in cases of shift-like schizophrenia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2005; 105(3): 43-6. (in Russian)

12. Dickerson F., Stallings C., Origoni A. et al. C-reactive protein is elevated in schizophrenia. *Schizophrenia Research.* 2013; 134(1): 198-202.

13. Miller B., Gassama B., Sebastian D., Buckley P. Meta-analysis of lymphocytes in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry.* 2013, 73(10): 993-9.

14. Enstrom AM, Onore CE, Van de Water JA, Ashwood P. Differential monocyte responses to TLR ligands in children with autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun.* 2010; 24(1): 64-71.

15. Muller N., Wagner J.K., Krause D., Weidinger E., Wildenauer A., Obermeier M., Dehning S., Gruber R., Schwarz M. Impaired monocyte activation in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2012, 198(3): 341-6.

16. Klyushnik T.P., Androsova L.V., Simashkova N.V. The status of innate and adaptive immunity in case of childrens psychotic forms of autism spectrum disorder. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2011; 8: 41-5. (in Russian)

17. Averianov A.V. The role of neutrophil elastase in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Cytokines and inflammation.* 2007; 6(4): 3-8.

18. Domotor E, Bartha K, Machovich R, Adam-Vizi V. Protease-activated receptor-2 (PAR-2) in brain microvascular endothelium and its regulation by plasmin and elastase. *J Neurochem.* 2002; 80(5): 746-54.

19. Stockley RA. Alpha1-antitrypsin Review. *Clin Chest Med.* 2014; 35(1): 39-50.

20. Cabanlit M, Wills S, Goines P, Ashwood P, Van de Water J. Brain-specific autoantibodies in the plasma of subjects with autistic spectrum disorder. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1107: 92-103.

21. Козловская Г.В., Горюнова А.В. *Mental disorders in early childhood.* Diss. Moscow, 1995, 283 p. (in Russian)

22. Schpler E., Reichler R. Psychoeducation Profile — PEP. 1979 Baltimore, University Park Press.

23. Schopler E., Reichler R.J., Renner B.R. *The childhood Autism Rating Scale — CARS.* Los Angeles, CA. 1988.

24. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. *Positive and Negative Syndrome Scale — PANSS,* 1987.

25. Parfenkova V.G., Oglloblina O.G., Domba G.U. Imbalance of the proteinase inhibitor system of blood plasma in familial hypercholesterolemia. *Kardiologiya.* 1989; 9: 94-6. (in Russian)

26. Visser J., Blout E. The use of p-nitrophenyl N-tert-butyl-oxycarbonyl-L-alanine as substrate for elastase. *Biochem. Biophys. Acta,* 1972.V.268, 257-60.

27. Nartikova N.F., Pashkina T.S., A method for estimation of α 1-antitrypsin and of α 2-macroglobulin in human blood serum (plasma) in normal state and under some pathological conditions. *Biomeditsinskaya Khimiya (former Problems of Medical Chemistry).* 1979; 25 (4): 494-9. (in Russian)

Received 29.06.15

Сведения об авторах:

Зозуля Светлана Александровна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. нейроиммунологии

Сарманова Зоя Викторовна, канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. нейроиммунологии

Клюшник Татьяна Павловна, доктор мед. наук, проф., директор ФГБНУ НЦПЗ, зав. лаб. нейроиммунологии