

## Нейровоспалительный процесс как ключевой этиопатогенетический фактор в развитии расстройства аутистического спектра у пациентов детского возраста

Т.Е. Ободзинская, В.О. Генералов, Т.Р. Садыков, А.Н. Александренкова, Г.В. Ларионов, Л.В. Никулина  
Клиника «Планета Мед», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Тимур Русланович Садыков, [veeg.russia@gmail.com](mailto:veeg.russia@gmail.com)

### Резюме

**Обоснование:** распространенность расстройств аутистического спектра (РАС) увеличивается с каждым годом, тем не менее диагностические и терапевтические возможности остаются ограниченными. **Цель:** выявление закономерностей нейровоспалительного процесса в этиопатогенезе РАС у пациентов детского возраста. **Пациенты и методы:** клинические, анамnestические и лабораторные данные 85 пациентов детского возраста с установленным диагнозом РАС и задержкой психоречевого развития (ЗПР). У каждого пациента до и после стандартизированного трехмесячного курса лечения определяли содержание нейроспецифических белков (нейронспецифическая енолаза (NSE), белок S100b), показатели панели «Нейро-иммуно-тест» (активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ),  $\alpha_1$ -протеиназного ингибитора ( $\alpha_1$ -ПИ), аутоантитела к белку S100b, аутоантитела к основному белку миелина) в сыворотке. Клиническую картину оценивали по рейтинговой шкале аутизма у детей (Childhood Autism Rating Scale, CARS). Расчет корреляционных показателей проводился в программе MS Excel. **Результаты и выводы:** в работе описывается динамика показателей нейровоспалительного процесса у детей с РАС и ЗПР до и после проведения комплексной противовоспалительной терапии. У 85% пациентов до начала лечения выявлено увеличение содержания NSE, белка S100b. Более 60% пациентов имели повышенные показатели панели «Нейро-иммуно-тест». Выраженность симптомов у пациентов по использованным шкалам соответствовала среднему и тяжелому аутизму. Содержание нейроспецифических белков и иммунологические показатели коррелировали с баллами по шкале CARS. После проведения противовоспалительной терапии наблюдалась положительная динамика клинической симптоматики и снижение изучаемых лабораторных показателей. **Вывод:** использование показателей панели «Нейро-иммуно-тест» позволяет объективно оценить степень тяжести иммуномитохондриального статуса пациента и конгруэнтные изменения на фоне проведения патогенетической терапии.

**Ключевые слова:** аутизм, задержка психоречевого развития, нейровоспаление, нейротест, нейронспецифическая енолаза, микроглия, кинуренин, хинолиновая кислота, нейромедиаторы

**Для цитирования:** Ободзинская Т.Е., Генералов В.О., Садыков Т.Р., Александренкова А.Н., Ларионов Г.В., Никулина Л.В. Нейровоспалительный процесс как ключевой этиопатогенетический фактор в развитии расстройства аутистического спектра у пациентов детского возраста. *Психиатрия*. 2023;21(5):47–55. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-47-55>

### RESEARCH OVERVIEW

UDC 616.896

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-47-55>

## Neuroinflammation Process as a Key Etiopathogenetic Factor in the Evolution of Autism Spectrum Disorders in Child Patients

T.E. Obodzinskaya, V.O. Generalov, T.R. Sadykov, A.A. Aleksandrenkova, G.V. Larionov, L.V. Niculina  
Medical Center "PlanetaMed", Moscow Russia

Corresponding author: Timur R. Sadykov, [veeg.russia@gmail.com](mailto:veeg.russia@gmail.com)

### Summary

**Background:** the prevalence of autism spectrum disorders (ASD) is increasing every year, however, diagnostic and therapeutic options are still limited. **Aim:** identification the patterns of the neuroinflammation process in the etiopathogenesis of ASD of child patients. **Patients and methods:** clinical, anamnestic and laboratory data of 85 child patients with a confirmed ASD diagnosis. Each patient was assessed for the level of neurospecific proteins (neuron-specific enolase (NSE), S100b protein), the indices of the "Neuro-immuno-test" panel (leukocyte elastase (LE) and  $\alpha_1$ -proteinase inhibitor ( $\alpha_1$ -PI) activity, autoantibodies to S100b protein and myelin basic protein) in the blood before and after a standardized three-month-course of treatment. The reference interval of the laboratory was taken as normal values. The clinical picture was assessed according to the Childhood Autism Rating Scale (CARS). The correlation calculations were carried out in the MS Excel program. **Results:** in this work we

describe the dynamics of the neuroinflammation process parameters in children with autism-like syndrome and psycho-speech development delay on the basis of complex anti-inflammatory therapy. The results of the research prove the increase in NSE and S100b protein quantity among 85% of patients before the treatment. More than 60% of patients had the increase of the parameters of the Neuro-test panel. The severity levels of symptoms among patients according to the scales used specified moderate and severe autism. The quantity of neurospecific proteins and immunological parameters correlated with CARS scale scores. Positive dynamics of clinical symptoms and studied parameters decrease were observed while therapy. The use of the parameters allows to evaluate objectively the severity levels of the patient's immunomitochondrial status and shows a congruent change on the basis of etiopathogenetic therapy.

**Keywords:** autism, psycho-speech development delay, neuroinflammation, "Neuro-immuno-test", neuron-specific enolase, microglia, kynurenine, quinolinic acid, neurotransmitters

**For citation:** Obodzinskaya T.E., Generalov V.O., Sadykov T.R., Aleksandrenkova A.A., Larionov G.V., Niculina L.V. Neuroinflammation Process as a Key Etiopathogenetic Factor in the Evolution of Autism Syndrome in Child Patients. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(5):47–55. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-47-55>

## ВВЕДЕНИЕ

Группа расстройств аутистического спектра (РАС) — это гетерогенная и поликаузальная совокупность диагностически и терапевтически сложных состояний, характеризующихся типичным психопатологическим паттерном (задержка психоречевого развития (ЗПР), нарушение коммуникации и типичные стереотипные девиации поведения), а также патогенетическим вовлечением многих органов и систем [1]. Исторически группу расстройств аутистического спектра описывали в основном как функциональное расстройство, тем не менее все больше современных данных свидетельствует о первичности нейробиохимических изменений, определяющих развитие регресса в психоречевом развитии и психопатологическую картину.

За последние два десятилетия распространенность расстройств аутистического спектра увеличилась на 289% [2]. По данным Минздрава РФ (Письмо Минздрава № 15-3/10/1-2140 от 08.05.2013 г.), распространенность расстройств аутистического спектра в России (как и в мире) составляет около 1% детской популяции. Внезапный и резкий рост не связан с улучшением диагностики или увеличением доступности медицинской помощи, в последнее время при неизменных стандартах выявления первичных пациентов с РАС тенденция к росту количества пациентов сохраняется.

Несмотря на значительную распространенность и тенденцию к наиболее тяжелому течению ЗПР и РАС у детей полноценная этиопатогенетическая картина развития данного состояния до сих пор не определена. В настоящее время диагностика и терапевтическая стратегия в целом основываются на клинко-психологических и педагогических аспектах, а лечебное вмешательство ограничивается назначением нейролептических средств и иных корректоров поведения, что приводит к нарастанию когнитивного дефицита и коммуникативных нарушений у пациентов. Несмотря на массив современных научных работ, посвященных нейроиммунологическим аспектам развития психоневрологической патологии, использование диагностических и терапевтических возможностей в клинической практике остается крайне ограниченным. Требуется дополнительное изучение данных подходов и выработка

алгоритмов применения их в практической работе врача с описываемым контингентом пациентов.

Исследования последних лет показывают, что многие пациенты с диагнозом РАС имеют патологию головного мозга, свидетельствующую о продолжающемся нейровоспалении или, предположительно, вялотекущем энцефалите [3, 4]. Особенно выражены иммунологические и метаболические сдвиги у пациентов с так называемым регрессивным типом аутизма. Концепция регрессии (потери ранее приобретенных навыков и способностей) у детей с РАС была подтверждена многими исследованиями [5–9].

Развитие и хронизация нейровоспалительного процесса неизбежно ведет к повреждению структур нейроваскулярной единицы, включающей в себя нейронную клетку, структуры гематоэнцефалического барьера, астроцитарную и микроглиальную фракции. За счет избыточной активации микроглии поддерживается гиперпродукция провоспалительных цитокинов, а также нарастание синтеза нейротоксичных метаболитов, приводящих к развитию аутоиммунного повреждения [10].

Несмотря на то что исследования показывают, что воспалительный процесс, затрагивающий структуры головного мозга этих детей, встречается относительно часто, детям с диагнозом РАС никогда не устанавливается медицинский диагноз нейровоспалительного процесса или энцефалита. Вместо этого осуществляется диагностика с использованием только методов психиатрической оценки, а иммунологическая и нейробиохимическая составляющие этиопатогенеза в значительной степени недооцениваются врачами-психиатрами.

Частично это может быть связано с первоначальными неправильными представлениями о расстройстве, когда оно было впервые выявлено в 1943 г. Лео Каннером, который объяснил развитие аутизма психологическими причинами, в частности холодностью и эмоциональной недоступностью матери больного ребенка. Хотя это представление было ошибочным, оно изначально и надолго обозначило аутизм как психическое расстройство. В настоящее время, несмотря на опубликованную десятилетиями научную и медицинскую литературу, документирующую его соматические симптомы, аутизм чаще всего по-прежнему лечится как

психическое заболевание с помощью исключительно психиатрических препаратов.

В результате новые исследования соматических предикторов и методов их коррекции недооцениваются. Кроме того, временной разрыв между публикацией новых исследований и их включением в стандарты оказания медицинской помощи также способствует значительной задержке в диагностике и расширении терапевтических вмешательств.

Наиболее ранние научные работы по теме нейровоспаления были посвящены преимущественно поиску конкретного антигенного фактора, вызывающего нейровоспаление. Так, изолированно рассматривался вирусный генез [11, 12] развития нейровоспаления, бактериальный [13], причем длительное время среди наиболее «опасных» в плане хронического нейтрального воспаления рассматривался стрептококк и в целом острый педиатрический нейропсихический синдром (Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome, PANS) и его частный вариант острый педиатрический нейропсихический синдром, ассоциированный со стрептококковой инфекцией (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections, PANDAS). Существуют работы, описывающие роль микробиома желудочно-кишечного тракта [14] в развитии не только нейровоспалительного процесса, но и нейродегенерации с отчетливой клинической картиной неврологических расстройств. Преимущественный интерес отдавался изучению влияния анаэробной, в частности клостридиальной флоры, так как клостридии, помимо синтеза собственных токсических субстанций (клостридиальный токсин А и В), способны использовать поступающие с пищей ароматические аминокислоты (предшественники нейротрансмиттеров). Рассматривались как патогенные бактерии, синтезирующие прямые нейротоксические вещества (например, гемолитическая палочка), так и условно-патогенные в большом объеме.

Основная критика описываемых научных проектов строится на том, что при исследовании у разных пациентов с нейровоспалением обнаруживается различная антигенная картина. У пациентов детского возраста с наследственными заболеваниями обмена и метаболической энцефалопатией нейрональное повреждение происходит за счет накопления продуктов обмена, т.е. пусковым толчком для развития нейровоспаления становится нейроинтоксикация, а не действие антигенного фактора.

Описанная проблема привела к необходимости введения термина «суммационная антигенная и интоксикационная нагрузка», которая включает в себя влияние всех негативных внешних и внутренних факторов на нервную систему. Суммационная нагрузка реализуется в виде развития нейровоспаления или не реализуется в зависимости от компенсаторных возможностей, включающих иммунный, гормональный и детоксикационный статус организма пациента. Проведение комплексной противовирусной, антибактериальной

и противогрибковой терапии предполагает воздействие на суммационную нагрузку, а также на компенсаторные возможности, обеспечивая имунотропную, митохондриальную и гормональную поддержку.

Верификация и объективный лабораторный контроль нейровоспалительного процесса позволяют лечащему врачу выявить показатели, характеризующие патологический процесс на разных этапах терапевтического вмешательства.

**Цель исследования** — изучение динамики клинической картины и изменений лабораторных показателей с использованием терапевтического протокола, разработанного с позиций признания роли нейроинфламационного процесса в этиопатогенезе расстройств аутистического спектра и направленного на коррекцию нейровоспаления.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы клинические, анамнестические и лабораторные данные 85 пациентов детского возраста с установленным диагнозом PAC и ЗПР, проходивших лечение в клинике «ПланетаМед». В качестве контрольной группы были обследованы условно здоровые, нормотипичные дети в возрасте от 2 до 8 лет — 30 детей (15 мальчиков и 15 девочек).

*Критерии включения:*

- возраст пациента от 2 до 8 лет;
- установленный психиатром диагноз PAC и ЗПР;
- регрессивный тип аутизма (оценка CARS);
- наличие результатов полного обследования по протоколу лабораторной и инструментальной диагностики;
- письменное согласие родителей на участие детей в исследовании.

*Критерии исключения:*

- диагноз органического поражения центральной нервной системы (в том числе данные о перенесенной перинатальной травме, гипоксии в родах и др.) по консультации врача-невролога;
- наличие в анамнезе эпилептических приступов, эпилептиформной активности на ЭЭГ;
- прием психотропных, седативных, нейролептических или иных психоневрологических препаратов на момент начала исследования.

В исследование были включены 73 мальчика (10 — в возрасте 5 лет, 10 — в возрасте 7 лет, 20 — в возрасте 4 лет, 5 — в возрасте 3 лет, 15 — в возрасте 6 лет и 13 детей в возрасте 2 лет) и 12 девочек (6 — в возрасте 6 лет, 5 — в возрасте 3 лет, 1 ребенок в возрасте 7 лет). Установленный врачом-психиатром диагноз «расстройство аутистического спектра» (F84) отвечал критериям этого расстройства, разработанным в отечественной детской психиатрии [15, 16].

Все включенные в работу дети родились без выявленной врожденной неврологической патологии от условно здоровых матерей в возрасте 20–34 лет на период гестации и родов. В исследование не включались

**Таблица 1.** Общие характеристики изучаемой выборки пациентов**Table 1** General characteristics of the studied sample of patients

|                                                                                        | Исследуемая группа/Study group |                   |                   | Контрольная группа/Control group |                   |                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------------------|-------------------|-------------------|
|                                                                                        | Всего/All                      | Мальчики/<br>Boys | Девочки/<br>Girls | Всего/All                        | Мальчики/<br>Boys | Девочки/<br>Girls |
|                                                                                        | n = 85                         | n = 73            | n = 12            | n = 30                           | n = 15            | n = 15            |
| Средний возраст (лет)/Average age (years)                                              | 4,57                           | 4,5               | 4,8               | 5,08                             | 4,8               | 5,3               |
| Средний возраст регресса (месяцы)/Average age of regression (months)                   | 19,3                           | 19,9              | 16                | NA                               |                   |                   |
| Средний суммарный балл CARS до лечения/Average total score of CARS before treatment    | 42,53                          | 41,64             | 40,83             | 17,3                             | 18,3              | 16,3              |
| Средний суммарный балл CARS после лечения/<br>Average total CARS score after treatment | 33,7                           | 34,4              | 29,5              | NA                               |                   |                   |

дети, беременность которыми наступила в результате экстракорпорального оплодотворения.

Важно отметить, что включенные в исследование дети с момента появления первых психоневрологических жалоб были обследованы врачом-неврологом и психиатром, проходили все необходимые согласно клиническим рекомендациям обследования и получали стандартную ноотропную, сосудистую и психотропную (по показаниям) терапию. С момента появления первых симптомов дети систематически занимались у логопеда, психолога-педагога, нейропсихолога согласно Денверской стратегии раннего вмешательства (ESDM).

У всех включенных в исследование детей в анамнезе в возрасте от 12 мес. после иммунной компрометации (реализации иммунного триггера) произошел регресс психоречевого развития с последующим нарастанием поведенческих паттернов аутизма. Проанализирован средний возраст наступления регресса в развитии и предшествующие ему анамнестические события.

До и после лечения детям проводилось психолого-педагогическое исследование, консультации врача-невролога, психиатра, психотерапевта, иммунолога, педиатра. Клиническую картину в контрольных точках верифицировали по рейтинговой шкале аутизма у детей (CARS) [16] (табл. 1).

Согласно рейтинговой шкале CARS у всех обследованных детей до лечения отмечалась клиническая картина аутизма средней и тяжелой степени тяжести. Для категории детей старше пяти лет дополнительно для верификации диагноза использовалась система диагностического обследования при аутизме (the Autism Diagnostic Observation Schedule, ADOS-2).

#### Этические аспекты

Во всех случаях получено информированное согласие родителей детей на участие в обследовании. Исследование одобрено экспертами РФФИ и проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации ВМА 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг.

#### Ethic approval

The parents of all examined children signed the informed consent to take part in a study. This study was approved by RFBR experts (Russian Foundation for Basic Research, RFBR). This study complies with the Principles

of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

В контрольную группу включены 30 детей (15 девочек и 15 мальчиков). Все дети контрольной группы рождены от физиологической беременности, в анамнезе нормальное психоречевое развитие. Для верификации нормального соматического и психического статуса детям проведено неврологическое, психологическое, психиатрическое обследование, консультации врача-педиатра, иммунолога, а также блок лабораторных исследований.

У пациентов обеих групп до и после курса лечения оценивалось содержание нейроспецифических белков (нейронспецифическая енолаза (NSE), белок S100), показатели панели «Нейро-иммуно-тест» (активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ),  $\alpha_1$ -протеиназного ингибитора ( $\alpha_1$ -ПИ), аутоантитела к белку S100b, аутоантитела к основному белку миелина) в крови.

Показатели NSE и S100 исторически рассматриваются как показатели прогрессирующего повреждения нейрональных и астроцитарных структур [15]. Нейронспецифическая енолаза (neuron-specific enolase, NSE) — одна из изоформ фермента енолазы. Енолазы участвуют в процессе гликолиза, поэтому обнаруживаются во всех клетках, однако изоформы являются тканеспецифичными. Так, нейронспецифическая енолаза — это изоформа, характерная для нейрональной ткани. Помимо цитоплазмы нейронов, нейронспецифическая енолаза встречается в клетках экстракраниальных нейроэндокринных тканей (хромаффинных клетках мозгового вещества надпочечников, парафолликулярных клетках щитовидной железы и др.). Прогрессирующее повреждение нейрональных структур, сопряженное с резким нарастанием скорости гликолиза, приводят к повышению концентрации NSE в крови. Из-за чувствительности показателя к ускорению гликолиза NSE используется не только как показатель церебрального повреждения, но и в качестве маркера онкологических заболеваний. Однако интерпретация повышения нейронспецифической енолазы в аспекте подозрения на онкологическую патологию имеет значение при субмаксимальных повышениях концентрации фермента в крови. Церебральное поражение характеризуется повышением концентрации ферментов

в пределах 60–80 нг/мл (за исключением клинически тяжелых панэнцефалитов, протекающих с подъемом показателя до 150 нг/мл и выше).

Известно, что у здоровых, иммунологически не компрометированных детей до 6 мес. за счет формирования гематоэнцефалического барьера повышение NSE свыше референсного значения встречается в 60% случаев и не имеет прогностического значения. У детей старше шестимесячного возраста к 12 мес. концентрация нейронспецифической енолазы в норме не превышает 15–16 ммоль/л. Наибольшее клиническое значение этот показатель имеет для категории пациентов от 6 мес. до семилетнего возраста, так как у детей старше 7 лет и у взрослых за счет полного формирования ГЭБ и снижения интенсивности иммунологических реакций повышение NSE и S100 становится менее выраженным. Так, у взрослых пациентов значительное превышение концентрации нейронспецифической енолазы действительно в большинстве случаев требует проведение онкопоиска, а повышение NSE у детей в подавляющем количестве случаев служит отражением нейровоспалительного процесса. Тем не менее изолированное использование одного показателя NSE не дает полного представления о протекании нейровоспалительного процесса, поэтому наиболее рационален анализ результатов полного лабораторного комплекса, описываемого ниже.

Вторым показателем, рассматриваемым у наших пациентов, является белок S100. Семейство белков S100 — это группа небольших кальций-связывающих белков, относящихся к суперсемейству, в которое входит кальмодулин и тропонин С. В современной литературе описывается около 25 белков S100, каждый из которых выполняет свой набор функций. В центральной нервной системе белок S100B синтезируется астроцитами. Увеличение концентрации белка S100 в крови и спинномозговой жидкости достоверно коррелирует с повреждением нервной ткани, особенно на фоне гипоксии, воспалительного процесса или интоксикации [17]. Совместный анализ концентрации белка S100 и NSE позволяет оценить у детей пропорцию нейронального и астроцитарного повреждения, в исследовании рассматривается динамика изменений этих показателей и их взаимодействия на фоне терапии.

Несмотря на широкое использование нейроспецифических белков, ключевое значение для нашего исследования имеет изучение у пациентов показателей панели «Нейро-иммуно-тест», включающей активность лейкоцитарной эластазы, активность  $\alpha_1$ -протеиназного ингибитора ( $\alpha_1$ -ПИ), количество антител к белку S100B и антитела к общему белку миеллина (ОБМ). Лабораторная панель «Нейро-иммуно-тест» достоверно отображает иммунологический статус пациента [18].

Лейкоцитарная эластаза (ЛЭ) — это фермент, который участвует в повреждении эндотелия капиллярных сосудов. Лейкоцитарная эластаза относится к протеолитическим ферментам, содержащимся в нейтрофильных гранулах. Дегрануляция нейтрофильных

гранул активируется экзо- и эндогенными стимулами и приводит к высвобождению фермента во внеклеточное пространство. Увеличение концентрации лейкоцитарной эластазы приводит к системному повышению проницаемости сосудистой стенки, в том числе и капилляров центральной нервной системы. Лейкоцитарная эластаза является наиболее показательным маркером повреждения гематоэнцефалического барьера [19]. Проницаемость гематоэнцефалического барьера в значительной степени определяет тяжесть нейровоспалительного процесса [20, 21].

Во время системного воспалительного процесса в печени образуется ряд провоспалительных интерлейкинов, которые, в свою очередь, стимулируют синтез белков острой фазы. Белки острой фазы, в том числе  $\alpha_1$ -протеиназный ингибитор, антихимотрипсин и  $\alpha_2$ -макрोगлобулин, обладают антипротеазной активностью. Важнейшая функция антипротеазной активности белков острой фазы заключается в ограничении активности воспалительных реакций и ингибировании активности протеаз, которые поступают во внеклеточное пространство при дегрануляции нейтрофилов. Таким образом, активность  $\alpha_1$ -протеиназного ингибитора ( $\alpha_1$ -ПИ) характеризует компенсаторный потенциал сыворотки крови. Важны не только изолированные повышения лейкоцитарной эластазы и  $\alpha_1$ -ПИ, но и их соотношение между собой. Так, конгруэнтное повышение ЛЭ и  $\alpha_1$ -ПИ свидетельствует о текущем воспалительном процессе с активацией компенсаторного потенциала, что обуславливает тенденцию к восстановлению гомеостаза. Неконгруэнтные изменения ЛЭ и  $\alpha_1$ -ПИ характерны для пациентов с нарушением функциональности нейтрофилов. Так, снижение ЛЭ характерно для иммунодефицитного статуса, чаще всего вследствие длительного воспалительного процесса.

Значительное внимание придавалось уровню аутоантител к основному белку миеллина и белку S100B. Обнаружение аутоантител свидетельствует о длительности патологического процесса, сопутствует наиболее тяжелым клиническим проявлениям и характерно для пациентов более старшего возраста.

За нормальные величины показателей принимали референсный интервал лабораторий, выполнявших исследования. Расчет статистических и корреляционных показателей проводился в программе MS Excel, пакета программного обеспечения Statistica 7.0 («Stat Soft., Inc.», США), использовались тест Манна–Уитни для расчета межгрупповых показателей, корреляционный анализ осуществляли с расчетом коэффициента Спирмена, для множественных сравнений использовался тест Краскела–Уоллиса. Данные представлены с указанием медиан и квартилей — Me [Q1–Q3]. Уровень статистической значимости различий  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

В работе описывается динамика показателей нейровоспалительного процесса у детей с аутистическим

синдромом и психоречевой задержкой на фоне проводимой терапии.

По результатам работы, почти у 90% пациентов до начала лечения выявлено увеличение содержания NSE (средняя концентрация 26,5 нг/мл), белка S100 (средняя концентрация 0,170). Содержание нейроспецифических белков и иммунологические показатели достоверно коррелировали с клинической оценкой психического состояния и уровнем по шкале CARS (средний балл по всей исследуемой группе 42,53, у мальчиков 41,64, у девочек 40,83).

У 75% пациентов повышение нейронспецифической енолазы было конгруэнтно повышению белка S100, что отображало примерно одинаковое по объему повреждение нейрональной и астроцитарной фракции. У данной группы пациентов присутствовала как негативная симптоматика в виде редукции приобретенных до когнитивного регресса навыков, негативизма, снижения способностей к эмпатии, эмоционально-волевого потенциала, так и позитивная симптоматика в виде комплексных паттернов отклонений в поведении, стереотипий, вокализаций и др.

У пациентов с преимущественным повышением NSE на первое место выступали негативные симптомы со снижением когнитивных функций, у пациентов с преимущественным повышением белка S100 преобладали поведенческие симптомы и нарушение понимания обращенной речи, чаще всего без потери глобального понимания при постоянной визуальной поддержке. 10% пациентов (преимущественно семи лет, т.е. старшие дети из изучаемой выборки) при наличии клинической и лабораторной картины нейровоспаления (конгруэнтные психоневрологическим феноменам повышения системных показателей воспаления, показателей аллергического воспаления, в особенности концентрации иммуноглобулина Е и эозинофильного катионного белка) не имели клинически значимого повышения концентраций нейронспецифической енолазы и белка S100. При использовании панели «Нейро-иммуно-тест» у этой категории пациентов выявлено достоверное повышение концентраций лейкоцитарный эластазы, снижение уровня альфа-1-антитрипсина и повышение концентрации антител к белку миеллина и белку S100. Это наблюдение показывает, что с возрастом и длительностью течения нейровоспалительного процесса снижается острота непосредственного повреждения нейрональной ткани с постепенным формированием аутоиммунного компонента.

У 70% детей контрольной группы концентрация нейроспецифических белков и показателей нейротеста не превышали референсных значений. У 30% детей группы контроля наблюдалось повышение показателей лейкоцитарной эластазы и преимущественно повышение альфа-1-антитрипсина, у 15% из них было обнаружено незначительное повышение концентрации нейроспецифических белков без наличия антител. Выявление субклинического течения нейровоспалительного процесса даже без наличия клинических симптомов

не должно игнорироваться врачом или ведущим педиатром. Подобную лабораторную клиническую картину при отсутствии клинических признаков следует рассматривать как проявление риска и проводить дополнительные исследования.

Среди пациентов исследуемой группы до лечения более 60% (50) пациентов имели превышение показателей панели «Нейро-иммуно-тест». Выраженность симптомов среди пациентов по использованным шкалам соответствовала среднему и тяжелому аутизму. У детей с наиболее тяжелой клинической картиной отмечались высокие концентрации нейроспецифических белков с повышением аутоантител и выраженное повышение лейкоцитарной эластазы при снижении альфа-1-антитрипсина, что можно интерпретировать как развернутый системный воспалительный процесс с истощением компенсаторных возможностей сыворотки, нарастающим повреждением гематоэнцефалического барьера и прогрессией нейровоспаления. Использование данных показателей позволяет объективно оценить степень тяжести иммуномитохондриального статуса пациента и конгруэнтное изменение на фоне проведения этиопатогенетической терапии.

Так, спустя 3 мес. стандартизированной противовоспалительной терапии, включавшей в себя применение антибактериальных, противовирусных и противогрибковых препаратов широкого спектра, наблюдалась положительная динамика клинической симптоматики и снижение изученных лабораторных показателей, у 60% пациентов достигавшее нормальных и субнормальных значений. Средний балл по исследуемой группе после курса лечения — 33,7 (у мальчиков — 34,4; у девочек — 29,5). Средняя концентрация нейронспецифической енолазы после курса лечения составила 21,4 нг/мл, средняя концентрация белка S100 — 0,115 нг/мл, что коррелировало с положительной динамикой в клинической картине и балльной оценкой CARS.

После проводимого курса лечения показатели панели «Нейро-иммуно-тест» нормализовались у 35% пациентов исследуемой группы, у 10% пациентов выявлено снижение концентрации лейкоцитарной эластазы и нормализация концентрации альфа-1-антитрипсина при незначительном снижении концентрации аутоантител. Лабораторная и иммунологическая картина у этих пациентов соответствовала изначально наиболее тяжелой клинической картине и наличию полифармакорезистентности в анамнезе. Группа нонреспондеров должна рассматриваться как отдельная когорта пациентов, для которых в терапевтической стратегии на первое место должны выступать инфузионные методы проведения терапии и инвазивные методики детоксикационной терапии (комплексная инфузионно-детоксикационная терапия, плазмаферез и др.).

Таким образом, сопоставление полученных клинико-лабораторных данных выявляет четкие корреляционные взаимоотношения между степенью лабораторных индикаторов системного и нейровоспаления

и уровнем когнитивных и психических нарушений при РАС, что, в свою очередь, определяет перспективные пути и терапевтические стратегии коррекции описанных нарушений.

Данное научно-исследовательское направление требует масштабных исследований и формирования на основании их результатов клинических рекомендаций по ведению пациентов с установленным фактом нейровоспалительного процесса.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic Criteria for Autistic Disorder. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5<sup>th</sup> Edn. 2013. Washington, DC: American Psychiatric Association.
2. Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, Yeargin-Allsopp M, Visser S, Kogan MD. Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997–2008. *Pediatrics*. 2011;127(6):1034–1042. doi: [10.1542/peds.2010-2989](https://doi.org/10.1542/peds.2010-2989)
3. Pardo CA, Vargas DL, Zimmerman AW. Immunity, neuroglia and neuroinflammation in autism. *Int Rev Psychiatry*. 2005;17(6):485–495. doi: [10.1080/02646830500381930](https://doi.org/10.1080/02646830500381930)
4. Tetreault NA, Hakeem AY, Jiang S, Williams BA, Allman E, Wold BJ, Allman JM. Microglia in the cerebral cortex in autism. *J Autism Dev Disord*. 2012;42(12):2569–2584. doi: [10.1007/s10803-012-1513-0](https://doi.org/10.1007/s10803-012-1513-0) PMID: 22466688.
5. Tuchman RF. Trastornos pervasivos del desarrollo. Perspectiva neurológica [Pervasive developmental disorders: neurological perspectives]. *Rev Neurol*. 1996;24(135):1446–50. (Spanish). PMID: 8974753.
6. Davidovitch M, Glick L, Holtzman G, Tirosh E, Safir MP. Developmental regression in autism: maternal perception. *J Autism Dev Disord*. 2000;30(2):113–119. doi: [10.1023/a:1005403421141](https://doi.org/10.1023/a:1005403421141)
7. Goldberg WA, Osann K, Filipek PA, Laulhere T, Jarvis K, Modahl C, Flodman P, Spence MA. Language and other regression: assessment and timing. *J Autism Dev Disord*. 2003;33(6):607–616. doi: [10.1023/b:jadd.0000005998.47370.ef](https://doi.org/10.1023/b:jadd.0000005998.47370.ef) PMID: 14714930.
8. Werner E, Dawson G. Validation of the phenomenon of autistic regression using home videotapes. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(8):889–895. doi: [10.1001/archpsyc.62.8.889](https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.8.889) PMID: 16061766.
9. Hansen RL, Ozonoff S, Krakowiak P, Angkustsiri K, Jones C, Deprey LJ, Le DN, Croen LA, Hertz-Picciotto I. Regression in autism: prevalence and associated factors in the CHARGE Study. *Ambul Pediatr*. 2008;8(1):25–31. doi: [10.1016/j.ambp.2007.08.006](https://doi.org/10.1016/j.ambp.2007.08.006) PMID: 18191778.
10. Rossignol DA, Frye RE. Evidence linking oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and inflammation in the brain of individuals with autism. *Front Physiol*. 2014;5:150. doi: [10.3389/fphys.2014.00150](https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00150) PMID: 24795645; PMCID: PMC4001006.
11. Ghaziuddin M, Al-Khouri I, Ghaziuddin N. Autistic symptoms following herpes encephalitis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2002;11(3):142–146. doi: [10.1007/s00787-002-0271-5](https://doi.org/10.1007/s00787-002-0271-5) PMID: 12369775.
12. Matta SM, Hill-Yardin EL, Crack PJ. The influence of neuroinflammation in Autism Spectrum Disorder. *Brain Behav Immun*. 2019;79:75–90. doi: [10.1016/j.bbi.2019.04.037](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.04.037) Epub 2019 Apr 25. PMID: 31029798.
13. Hsu CJ, Wong LC, Lee WT. Immunological Dysfunction in Tourette Syndrome and Related Disorders. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):853. doi: [10.3390/ijms22020853](https://doi.org/10.3390/ijms22020853) PMID: 33467014; PMCID: PMC7839977.
14. Bianchimano P, Britton GJ, Wallach DS, Smith EM, Cox LM, Liu S, Iwanowski K, Weiner HL, Faith JJ, Clemente JC, Tankou SK. Mining the microbiota to identify gut commensals modulating neuroinflammation in a mouse model of multiple sclerosis. *Microbiome*. 2022;10(1):174. doi: [10.1186/s40168-022-01364-2](https://doi.org/10.1186/s40168-022-01364-2) PMID: 36253847; PMCID: PMC9575236.
15. Симашкова НВ, Коваль-Зайцев АА, Зверева НВ, Хромов АИ. Когнитивный дефицит в структуре расстройств аутистического спектра. *Психиатрия*. 2010;6(48):5–15. Simashkova NV, Koval-Zaytsev AA, Zvereva NV, Khromov AI. Cognitive Deficit in the Structure of Autistic Spectrum Disorders. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2010;6(48):5–15. (In Russ.).
16. Симашкова НВ, Ключник ТП, Якупова ЛП. Клинико-биологические подходы к диагностике и обоснованию персонализированной терапии у пациентов с расстройствами аутистического спектра. *Психиатрия*. 2018;78(2):17–24. doi: [10.30629/2618-6667-2018-78-17-24](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2018-78-17-24) Simashkova NV, Klyushnik TP, Yakupova LP. Clinical and biological approaches to the diagnostics and substantiation of personalized therapy in patients with autism spectrum disorders. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2018;78(2):17–24. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2018-78-17-24](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2018-78-17-24)
17. Симашкова НВ, Ключник ТП, Коваль-Зайцев АА, Якупова ЛП. Клинико-биологические подходы к диагностике. *Аутизм и нарушения развития*. 2016;14(4):51–67. doi: [10.17759/autdd.2016140408](https://doi.org/10.17759/autdd.2016140408) Simashkova NV, Klyushnik TP, Koval'-Zajcev AA, Yakupova LP. Kliniko-biologicheskie podhody k diagnostike. *Autizm i narusheniya razvitiya*. 2016;14(4):51–67. doi: [10.17759/autdd.2016140408](https://doi.org/10.17759/autdd.2016140408)
18. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord*. 1980;10(1):91–103.
19. Infante JR, Martínez A, Ochoa J, Cañadillas F, Torres-Avisbal M, Vallejo JA, González FM, Pacheco C, Latre JM. Niveles de S-100 y enolasa neuroespecífica en líquido cefalorraquídeo de enfermos con patología neurológica [Level of S-100 and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid from subjects with neurological pathologies]. *Rev Esp Med Nucl*.

- 2003;22(4):238–243. (Spanish). doi: [10.1016/s0212-6982\(03\)72192-2](https://doi.org/10.1016/s0212-6982(03)72192-2) PMID: 12846948.
20. Langeh U, Singh S. Targeting S100B Protein as a Surrogate Biomarker and its Role in Various Neurological Disorders. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2021;19(2):265–277. doi: [10.2174/1570159X18666200729100427](https://doi.org/10.2174/1570159X18666200729100427) PMID: 32727332; PMCID: PMC8033985.
21. Ключник ТП. Лабораторная диагностика в мониторинге пациентов с эндогенными психозами («Нейро-иммуно-тест»). Медицинская технология. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016:31с. ISBN: 599860279X; ISBN-13(EAN): 9785998602795  
Kljushnik TP. Laboratornaja diagnostika v monitoringe pacientov s jendogennymi psihozami (nejro-immuno-test). Medicinskaja tehnologija. M.: Medical Informational Agency, 2016:31s. (In Russ.). ISBN: 599860279X; ISBN-13(EAN): 9785998602795
22. Клименко НА, Шелест МА. Функциональная активность нейтрофилов периферической крови при хроническом бронхите. *Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация*. 2013;11(154)(22):129132.  
Klimenko NA, Shelest MA. Functional activity of periferal blood neutrophils in chronic bronchitis. *Nauchnye vedomosti BelGU. Ser. Meditsina. Farmatsiya*. 2013;11(154)(22):129–132. (In Russ.).
23. Отман ИН, Кожевникова ЕН, Зозуля СА, Петкевич НП, Иншакова ВМ, Сидякин АА, Морозов СГ, Ключник ТП. Оценка прогностической значимости технологии «Нейро-тест» у детей с перинатальными поражениями нервной системы. *Вопросы практической педиатрии*. 2015;10(6):68–71.  
Otman IN, Kozhevnikova EN, Zozulja SA, Petkevich NP, Inshakova VM, Sidjakin AA, Morozov SG, Kljushnik TP. Ocenka prognosticheskoj znachimosti tehnologii “Nejro-test” u detej s perinataľnymi porazhenijami nervnoj sistemy. *Voprosy prakticheskoj pediatrii*. 2015;10(6):68–71. (In Russ.).

#### Сведения об авторах

Татьяна Евгеньевна Ободзинская, врач-психиатр, психотерапевт, заведующая отделением митохондриальной медицины, клиника «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3371-7537>  
dr.obodzinskaya@gmail.com

Василий Олегович Генералов, доктор медицинских наук, профессор, врач-невролог, эпилептолог, руководитель клиники, клиника «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7328-5698>  
planetamed@mail.ru

Тимур Русланович Садыков, кандидат медицинских наук, врач-невролог, заведующий стационарным отделением, клиника «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8319-7106>  
veeg.russia@gmail.com

Ангелина Николаевна Александренкова, врач-биохимик, клиника «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4238-5634>  
videoeeg@mail.ru

Геннадий Владимирович Ларионов, врач-биохимик, клиника «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0006-8893-6402>  
videoeeg@mail.ru

Любовь Владимировна Никулина, врач-биохимик, клиника «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0003-7778-1079>  
videoeeg@mail.ru

#### Information about the authors

Tatyana E. Obodzinskaya, Psychiatrist, Psychotherapist, Head of Department of Mitochondrial Medicine of Medical Center “PlanetaMed”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3371-7537>  
dr.obodzinskaya@gmail.com

Vasily O. Generalov, Dr. of Sci. (Med.), Neurologist, Epileptologist, Head of Medical Center “PlanetaMed”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7328-5698>  
planetamed@mail.ru

Timur R. Sadykov, Cand. of Sci. (Med.), Neurologist, Epileptologist, Head of Inpatient Department of Medical Center “PlanetaMed”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8319-7106>  
veeg.russia@gmail.com

Angelina A. Aleksandrenkova, Clinical Biochemist, Medical Center “PlanetaMed”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4238-5634>  
videoeeg@mail.ru

Gennady V. Larionov, Clinical Biochemist, Medical Center “PlanetaMed”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0006-8893-6402>  
videoeeg@mail.ru  
Lyubov V. Niculina, Clinical Biochemist, Medical Center “PlanetaMed”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0003-7778-1079>  
videoeeg@mail.ru  
*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*  
*The authors declare no conflicts of interest.*  
*Исследование не имело финансовой поддержки.*  
*The study had no sponsor support.*

|                                                    |                                                |                                                                 |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Дата поступления 29.04.2023<br>Received 29.04.2023 | Дата рецензии 30.08.2023<br>Revised 30.08.2023 | Дата принятия 05.09.2023<br>Accepted for publication 05.09.2023 |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|