

© Черемных Е.Г. и др., 2024

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.89; 616-035; 616-036.12; 57.024; 571.27

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-38-48>

Маркер системы комплемента для оценки эффективности терапии пациентов с расстройством аутистического спектра и детской шизофренией

Е.Г. Черемных, А.Н. Позднякова, Е.Е. Балакирева, С.Г. Никитина, Т.Е. Блинова, Н.С. Шалина, Л.П. Якупова, А.В. Куликов, О.В. Шушпанова

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Елена Григорьевна Черемных, elcher10@yandex.ru

Резюме

Обоснование: оценка эффективности антипсихотической терапии, как правило, основана на знаниях, опыте психиатра и психометрических шкалах. Однако все изменения в психическом состоянии человека могут быть и следствием, и причиной изменения в биохимических процессах, одним из которых является система комплемента (complement system, CS). Кроме того, что CS — важнейший фактор врожденного иммунитета, ее белки, особенно C3, вездесущи и непосредственно участвуют в организменном и клеточном гомеостазе. К CS относится ее связь с коагуляцией, компенсирующей недостаточность потенциала активации каскадной протеолитической системы комплемента как первого звена иммунитета. Недостаточность связана с излишним расходом белков CS в патологически измененных процессах, определяющих, в том числе и психическую патологию. Изменение силы этой связи позволяет определить изменения в гомеостазе, например, в результате лечения. Новый маркер для оценки уровня связи коагуляции и комплемента, равный разности функциональной активности CS в плазме и сыворотке (d), может повысить надежность оценки эффективности терапии. **Цель исследования:** обоснование применения нового маркера системы комплемента в комплексе с оценкой психического состояния по психометрическим шкалам и результатами электроэнцефалографии для анализа эффективности терапии пациентов с аутизмом и шизофренией. **Пациенты и методы:** в исследование включены 7 пациентов в возрасте от 8 до 14 лет ($10 \pm 2,2$) с диагнозом «Детский аутизм, F84.0» и 11 пациентов в возрасте от 11 до 14 лет ($13 \pm 1,4$) с диагнозом «Шизофрения, F20». Оценка состояния до и после лечения проводилась по шкалам: для пациентов с аутизмом применялись CARS (шкала оценки детского аутизма), BFCRS (шкала оценки кататонии Буша–Фрэнсиса), CGI-Severity (шкала общей клинической тяжести заболевания); для пациентов с шизофренией — PANSS (шкала позитивных и негативных синдромов) и CGI-Severity.

Нейрофизиологическое исследование всех пациентов проведено со спектральным анализом и топографическим картированием с помощью компьютерной системы NeuroKM (Россия). В качестве биологического маркера CS использовали вычисляемый параметр, равный разности (d) функциональной активности системы комплемента (faCS) в плазме и сыворотке крови. FaCS оценивали с помощью метода на инфузориях *Tetrahymena pyriformis* и прибора Биолат. **Результаты:** у 14 из 18 пациентов наблюдалось улучшение психического состояния, чему соответствовали положительные изменения маркера d, оценок по шкалам и результатов ЭЭГ. У троих пациентов отмечались резистентность к психофармакотерапии и минимальная положительная динамика состояния, маркер системы комплемента у этих пациентов снижался к моменту выписки незначительно, у одного пациента оценки биологического маркера и шкал были противоречивы. **Заключение:** у большинства пациентов (14 из 18 человек) выбранная терапия была эффективна, а новый кандидатный маркер d системы комплемента изменялся однонаправленно (отмечалась нормализация его показателя) с клинической симптоматикой и нейрофизиологическими параметрами. Результаты исследования позволяют предположить, что кандидатный маркер d отражает изменения состояний больных в результате лечения.

Ключевые слова: детский аутизм, шизофрения, функциональная активность системы комплемента, *Tetrahymena pyriformis*, психометрическая оценка, электроэнцефалография

Для цитирования: Черемных Е.Г., Позднякова А.Н., Балакирева Е.Е., Никитина С.Г., Блинова Т.Е., Шалина Н.С., Якупова Л.П., Куликов А.В., Шушпанова О.В. Маркер системы комплемента для оценки эффективности терапии пациентов с расстройством аутистического спектра и детской шизофренией. *Психиатрия*. 2024;22(5):38–48. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-38-48>

Complement System Marker for Assessing the Effectiveness of Therapy in Patients with Autism Spectrum Disorder and Childhood Schizophrenia

E.G. Cheremnykh, A.N. Pozdnyakova, E.E. Balakireva, S.G. Nikitina, T.E. Blinova, N.S. Shalina, L.P. Yakupova, A.V. Kulikov, O.V. Shushpanova

FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

Corresponding author: Elena G. Cheremnykh, elcher10@yandex.ru

Summary

Background: assessment of the effectiveness of antipsychotic therapy is generally based on the knowledge, experience of the psychiatrist, and psychometric scales. However, all changes in a person's mental state can be both a consequence and a cause of changes in biochemical processes, one of which is the complement system (CS). In addition to the fact that CS is the most important factor in innate immunity, its proteins, especially C3, are ubiquitous and directly involved in organismal and cellular homeostasis. CS includes its connection with coagulation, which compensates for the lack of activation potential of the cascade proteolytic complement system, as the first link of immunity. The deficiency is associated with excessive consumption of CS proteins in pathologically altered processes, which also determine mental pathologies. A change in the level of this connection allows one to determine changes in the overall level of homeostasis, for example, as a result of treatment. A new marker for assessing the level of coagulation-complement coupling, equal to the difference in the functional activity of CS in plasma and serum (d), may increase the reliability of assessing the effectiveness of therapy. **Objective:** justification for the use of this marker of the complement system in combination with mental state assessments on psychometric scales and electroencephalography results to analyze the effectiveness of therapy for patients with autism and schizophrenia aged 8–14 years. **Patients and Methods:** the study included 7 patients aged 8 to 14 years (10 ± 2.2) with a diagnosis "Childhood autism, F84.0 (ICD-10)" and 11 patients aged 11 to 14 years (13 ± 1.4) with a diagnosis "Schizophrenia, F20 (ICD-10)". The assessment of the condition before and after treatment was carried out using the following scales: for patients with autism — CARS (Childhood Autism Rating Scale), BFCRS (Bush–Francis Catatonia Rating Scale), CGI-S (General Clinical Severity Scale); for patients with schizophrenia — PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) and CGI-S. A neurophysiological study of all patients was carried out with spectral analysis and topographic mapping using the NeuroKM computer system (Russia). A calculated parameter equal to the difference (d) of the functional activity of the complement system (faCS) in plasma and serum was used as a biological marker of CS. faCS was assessed using the method on the ciliates *Tetrahymena pyriformis* and the Biolat device. **Results:** in 14 out of 18 patients, positive changes in mental state were observed, which corresponded to positive changes in marker d, as well as positive changes in ratings on scales and EEG results, in accordance with all assessments, 14 out of 18 patients from both groups showed positive changes in their condition, in 3 patients resistance to psychopharmacotherapy and minimal positive dynamics of the condition were noted; the marker of the complement system in these patients decreased slightly upon discharge; in one patient assessments of the biological marker and scales were contradictory. **Conclusion:** in most patients (14 out of 18 people), the selected therapy was effective, and the new candidate marker d of the complement system changed in the same direction (its normalization was noted) with clinical symptoms and neurophysiological parameters. The results of the study suggest that the candidate marker d reflects changes in the patients' conditions as a result of treatment.

Keywords: childhood autism, schizophrenia, functional activity of the complement system, *Tetrahymena pyriformis*, psychometric assessment, electroencephalography

For citation: Cheremnykh E.G., Pozdnyakova A.N., Balakireva E.E., Nikitina S.G., Blinova T.E., Shalina N.S., Yakupova L.P., Kulikov A.V., Shushpanova O.V. Complement System Marker for Assessing the Effectiveness of Therapy in Patients with Autism Spectrum Disorder and Childhood Schizophrenia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(5):38–48. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-38-48>

ВВЕДЕНИЕ

Оценка эффективности антипсихотической терапии, как правило, основана на знаниях, опыте психиатра и психометрических шкалах. Сложности привлечения биологических маркеров для объективизации оценки состоят в том, что практически все они являются неспецифическими показателями состояния организма. Соматические заболевания наряду с психическими нарушениями также затрудняют получение достоверных результатов.

Какие существуют решения этой проблемы? Например, выявление особенностей изменения отдельного маркера или некоторой их совокупности на очень

большой выборке пациентов и сравнение с группой здоровых. Очень большие группы — это тысячи и десятки тысяч объектов. Это решение требует огромных материальных ресурсов и времени. В настоящих условиях в России для большинства научных учреждений такое решение недоступно, а затраты времени на сбор данных больше, чем продолжительность профессиональной деятельности специалиста.

Но возможны ли иные решения? Одним из вариантов такого решения может быть алгоритм, состоящий из следующих шагов:

1. Выбор наиболее адекватных маркеров, исходя из собственного опыта, данных научных публикаций и интуиции исследователя.

2. Создание многокомпонентной модели, представляющей собой систему уравнений, каждое из которых характеризует конкретную группу пациентов и их состояние при поступлении или выписке [1]. В этих уравнениях независимыми переменными являются биохимические маркеры, биологические параметры и экспертные оценки. В результате решения таких уравнений с параметрами конкретного пациента оценивается вероятность его принадлежности к группе, характеризующей определенную патологию, или вероятность изменения состояния после лечения, и одним из актуальных маркеров для включения в такую систему может стать оценка системы комплемента.

В сложноорганизованной системе организма человека все процессы связаны и направлены на поддержание гомеостаза, а изменения состояния любого органа отражаются в биохимических параметрах крови, поскольку кровь является связующим фактором отдельных органов в единое целое.

Кровеносную систему можно представить распределенным биореактором, в котором активные процессы протекают как локально, так и согласованно во всем объеме. Для обеспечения согласованности необходим центральный регулятор, своего рода «дирижер биохимического оркестра». Предполагаем, что на эту роль претендует комплекс двух каскадных протеолитических подсистем — комплемента и коагуляции

(рис. 1), которые, действуя «рука об руку», обеспечивают мгновенную защиту от чужеродных захватчиков.

Система комплемента (CS) играет центральную роль во врожденном иммунитете [2], в формировании адаптивного иммунитета [3], обеспечивает эффективный фагоцитоз инфекционных агентов [4]. Однако основная роль CS — регулирующая, так как все клетки крови, эндотелиальные клетки и тромбоциты имеют рецепторы к ее белкам и их фрагментам [5]. Особое значение в регуляторной функции придается главному белку CS, а именно C3, его концентрация в крови — 0,9–1,7 г/л [6], что сопоставимо с концентрацией транспортных белков и доказывает его большое значение в гомеостазе. В каскадном процессе CS молекула C3 занимает центральное место — все три пути активации сходятся в узле расщепления C3 на C3b и C3a и одна молекула C3 обеспечивает ниже по каскаду формирование одного мембраноатакующего комплекса (Membrane attack complex, MAC), состоящего из C5b, C6, C7, C8 и 12 молекул C9. Концентрация C5 в крови — 0,026–0,2 г/л, и оказывается, что доля C3, обеспечивающая каскад реакций для образования MAC, составляет в среднем лишь 20% от всего количества этого белка в крови, а остальные молекулы C3 являются средством глобального регулирования.

Какова же роль коагуляции? Обе эти системы — комплемент и коагуляция, родственные связи которых

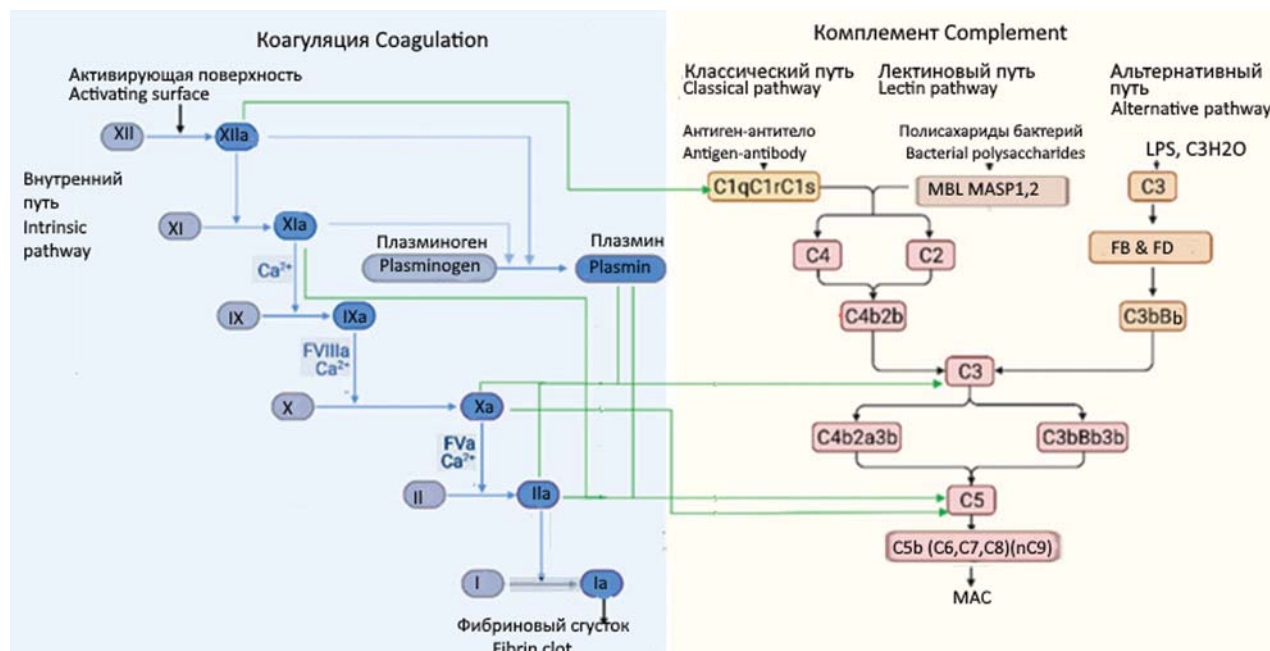


Рис. 1. Упрощенная схема комплекса «Комплемент и коагуляция»: проферменты — факторы коагуляции обозначены римскими цифрами; активные факторы — римскими цифрами с добавлением «а», зеленым цветом выделены связи, направленные от факторов коагуляции к комплементу; связи от комплемента к коагуляции не указаны, так как они в настоящем контексте не рассматриваются; C1qC1rC1s, MBLMASP1,2, C3 — стартовые факторы трех путей активации комплемента, MAC — мембраноатакующий комплекс. Схема выполнена на основе [9] с изменениями

Fig. 1 A simplified diagram of the “Complement and Coagulation” complex: pro-enzymes — coagulation factors are indicated by Roman numerals; active factors — in Roman numerals with the addition of “a”; connections directed from coagulation factors to complement are highlighted in green; connections from complement to coagulation are not indicated, because they are not considered in the present context; C1qC1rC1s, MBLMASP1,2, C3 — starting factors of 3 pathways of complement activation, MAC — membrane attack complex. The schema is based on [9] with modifications

насчитывают миллионы лет, — весьма плотно взаимодействуют между собой и представляют собой единый комплекс мгновенного реагирования на внешнее вторжение [7]. Кроме того, за счет связи коагуляция может обеспечивать дополнительную поддержку (компенсацию) комплемента, если его уровень недостаточен для выполнения функции непосредственного уничтожения агрессоров [8]. При этом связи (рис. 1), направленные от коагуляции к комплементу, необходимы для оперативного биохимического регулирования с целью поддержания гомеостаза, а интегральная оценка таких связей может выявить изменения при внешнем воздействии, как, например, в настоящем исследовании, при лечении антипсихотиками.

Связи, направленные от комплемента к коагуляции, актуальны для оценки тяжести состояния при неконтролируемой коагуляции и системном воспалении, например, при сепсисе или ДВС-синдроме. В контексте настоящей работы эти связи не рассматриваются.

Целью настоящей работы является обоснование применения маркера d системы комплемента в комплексе с оценкой психического состояния по психометрическим шкалам и результатами электроэнцефалографии для анализа эффективности терапии пациентов с аутизмом и шизофренией.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в детском отделении клиники и в лаборатории биохимии ФГБНУ НЦПЗ. Были обследованы 18 пациентов в возрасте от 8 до 14 лет с верифицированными диагнозами по МКБ-10: детский аутизм (F84.0) и шизофрения (F20).

Этические аспекты

Во всех случаях получено информированное согласие родителей на участие детей в обследовании. Проведение исследования получило одобрение Локального Этического комитета ФГБНУ НЦПЗ «Научный центр психического здоровья» (протокол №194 от 23.03.2014) и осуществлялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 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 the Ethical Committee of Mental Health Research Centre (protocol No. 194 from 23.03.2014). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

В группу пациентов с диагнозом «Детский аутизм» вошли 7 пациентов в возрасте от 8 до 14 лет ($10 \pm 2,51$ лет), из них девочек — 3, мальчиков — 4. Пациентам с диагнозом «Детский аутизм» было проведено обследование по трем шкалам: рейтинговой шкале оценки детского аутизма (Childhood Autism Rating Scale, CARS) [10], шкале выявления кататонии

Буша–Фрэнсиса (Bush–Francis Catatonia Rating Scale, BFCRS) [11], шкале общего клинического впечатления о тяжести расстройства (Clinical Global Impressions–Severity Scale, CGI-S) [12], которая предназначена для оценки функционирования пациента до и после начала приема лекарств.

В группу пациентов с диагнозом «Шизофрения. F20» вошли 11 пациентов в возрасте от 11 до 14 лет, из них девочек — 3, мальчиков — 8. Исследование проводилось по двум шкалам: позитивной и негативной симптоматики (The Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) [13], оценивающим различные векторы психопатологической симптоматики шизофрении, определяющей клинический профиль пациента и CGI-S, прослеживающей динамику состояния в процессе терапии.

Для пациентов с аутизмом и шизофренией применялись фармпрепараты одних и тех же групп, но в разных дозах, исходя из ведущих симптомов в клинической картине заболевания пациента. Лекарственные средства включали нейролептики первой линии фенотиазинового ряда (хлорпромазин, левомепромазин, перициазин, этаперазин) и тиоксантены (хлорпро-тиксен), бутирофеноны (галоперидол), нейролептики второй линии и атипичные нейролептики (зуклопентиксол, клозапин, оланзапин, кветиапин, арипипразол), нормотимики (вальпроевая кислота, карбамазепин), трициклические антидепрессанты (ТЦА). Препараты этой группы блокируют обратный захват серотонина и норадреналина в пресинаптических окончаниях, что приводит к увеличению концентрации соответствующих медиаторов в синаптической щели. Они также действуют как конкурентные антагонисты постсинаптических альфа-холинергических (альфа-1 и альфа-2 холинергических), а также мускариновых и гистаминовых рецепторов, и как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), которые блокируют обратный захват серотонина выделяющими его нейронами, что приводит к увеличению количества серотонина в пресинаптической щели. Эти препараты, а именно амитриптилин, кломипрамин, имипрамин, флувоксамин, эсциталопрам, сертралин, пароксетин назначаются в средних терапевтических дозировках в соответствии с клиническими показаниями и протоколами лечения. При необходимости использования по жизненным показаниям препаратов off-label, т.е. назначения препаратов «вне инструкции», например, применения в более раннем возрасте, чем рекомендовано в инструкции по использованию препарата, проводился врачебный консилиум в составе руководителя отдела детской психиатрии, заведующего отделением и лечащего врача. При положительном решении консилиума законные представители пациентов, а также пациенты, достигшие 15-летнего возраста, подписывали информированное согласие на использование в схеме лечения препаратов off-label.

Нейрофизиологическое исследование всех пациентов проведено со спектральным анализом,

топографическим картированием и сравнением ЭЭГ пациентов с нормативными группами сходного возраста. Запись ЭЭГ осуществляли с помощью компьютерной системы NeuroKM (Россия).

Функциональную активность системы комплемента (faCS) оценивали с помощью метода на инфузиях *Tetrahymena pyriformis* и прибора Биолат [14]. Компоненты мембран этих простейших активируют комплемент, что приводит к образованию мультибелковых комплексов, представляющих сквозные поры на мембранах клеток. Время гибели половины от первоначального количества клеток (T_{50}) соответствует уровню активности комплемента, которая вычисляется по формуле: $faCS = 100 \cdot (1/T_{50})$. Уровень воздействия коагуляции на комплемент оценивали по разности faCS в плазме и сыворотке крови ($d = faCS_{sp} - faCS_s$), нормальные значения faCS_{sp}, faCS_s и d были выявлены ранее.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты оценки функциональной активности комплемента в плазме и сыворотке крови и разности этих оценок представлены в виде диаграмм на рис. 2–4.

Биологический смысл действия коагуляции на комплемент предполагает компенсаторный фактор, который обеспечивает необходимый уровень функциональной активности комплемента как жизненно важного элемента гомеостаза. Каскадный процесс CS не более чем в 20% из возможного потенциала, определяемого количеством основного белка C3, заканчивается MAC, остальной потенциал в виде продуктов расщепления (C3b, C3i и C3g), а также C3a расходуется для поддержания тлеющего воспалительного процесса. Увеличение расходования этих белков в качестве регуляторов сопровождается уменьшением доли участия C3b в продолжении каскада для образования MAC, что является жизненно необходимой функцией обеспечения безопасности организма. Поэтому коагуляция компенсирует этот недостаток CS в условиях тлеющего воспалительного процесса. Таким образом, оценивая уровень этой компенсации (d), определяем излишек вклада CS в регулирование биохимических взаимодействий клеток крови и иных компонентов, а этот излишек, скорее всего, определяет уровень воспаления.

Оба каскада, как ключевые компоненты воспаления, играют центральную роль в развитии психической патологии [15], а уровень их взаимодействия может служить надежным маркером для оценки активации иммунной системы, которая осуществляется методом определения функциональной активности CS [16–18], а также способами его аппаратной и программной реализации [19], разработанными нами ранее.

Маркеры активности СК в сыворотке (faCS_s) и плазме (faCS_{sp}) у большинства пациентов в обеих группах близки к норме как при поступлении, так и при выписке, поэтому на таких малых выборках трудно оценить эффективность проведенного лечения. При этом

маркер d при выписке у 12 пациентов из общей группы изменяется до нормы, у трех маркер d снижается, но остается высоким, у двух — не изменяется и только у одного пациента повышается при выписке. В соответствии с этими результатами можно заключить, что маркер d адекватно отражает эффект лечения.

Сравнительные результаты оценки при поступлении и выписке по психометрическим шкалам и маркеру CS (d) представлены в табл. 1 и 2.

При поступлении у 6 пациентов с аутизмом значения маркера d демонстрировали отчетливые отклонения от нормы, при этом оценки по шкалам характеризовали их как пациентов с тяжелым аутизмом. У этих пациентов были выраженными кататонические симптомы в виде возбуждения, импульсивности, полевого поведения, обилия стереотипных действий и атетозоподобных движений в пальцах рук.

У всех пациентов отмечались нарушения эмоционального ответа, гипомимия, моторные и когнитивные нарушения, нарушения игровой деятельности — преимущественно отсутствие интереса к игрушкам, однообразные стереотипные игры, в том числе с предметами не игрового предназначения. Были значительно выражены трудности в выстраивании контакта, как зрительного, так и вербального, вплоть до отсутствия речи. Отмечались короткие эпизоды «замираний», «уходов в себя». В наиболее тяжелых случаях поведение было полевым: пациенты бесцельно бегали, ходили на высоких «мысках», совершали обилие стереотипных действий; гримасничали, рвали листы бумаги на мелкие клочки, сидя раскачивались, бились головой об окружающие предметы. Пациенты негативно реагировали на смену обстановки, отказывались заходить в новые помещения, сложно к ним привыкали. При попытке ввести их в новое помещение у них усиливалось психомоторное возбуждение, нарастали стереотипии, ауто- и гетероагрессия.

Психопатоподобная симптоматика проявлялась в демонстративности, нарушениях поведения (протестность, агрессия к окружающим), патологии влечений (мастурбация, неудерживание одежды). В аффективной сфере отмечались выраженные колебания настроения от сниженного с плаксивостью, сопровождающейся «истериками», до повышенного с беспричинным смехом, дурашливостью, т.е. эпизодами гипомании без продуктивности.

В клинической картине пациентов на первый план выходили нарушения поведения в виде агрессии, отсутствия реакции на замечания, своевольности, неадекватности в поступках, игнорирования норм и правил поведения, настойчивости в своих желаниях. К целенаправленной деятельности пациенты привлекались с трудом, на короткое время, они быстро истощались и теряли интерес к целенаправленной деятельности. У пациентов выявлялся психический инфантилизм. При этом коммуникативные функции речи были сохранены, пациенты владели развернутой фразовой речью, полностью понимали обращенную речь, стремились

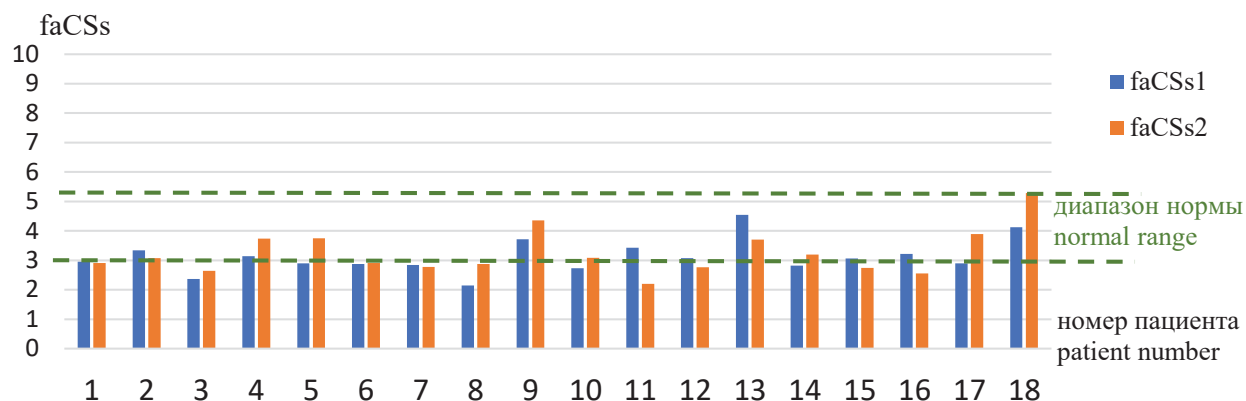


Рис. 2. Изменение функциональной активности комплемента в сыворотке крови (faCSs) у исследуемой группы пациентов: faCSs1 — при поступлении, faCSs2 — при выписке; номера пациентов с аутизмом — 1–7, номера пациентов с шизофренией — 8–18

Fig. 2 Changes in the functional activity of complement in the blood serum (faCSs) in the study group of patients: faCSs1 — upon admission, faCSs2 — upon discharge; numbers of patients with autism — 1–7, numbers of patients with schizophrenia — 8–18

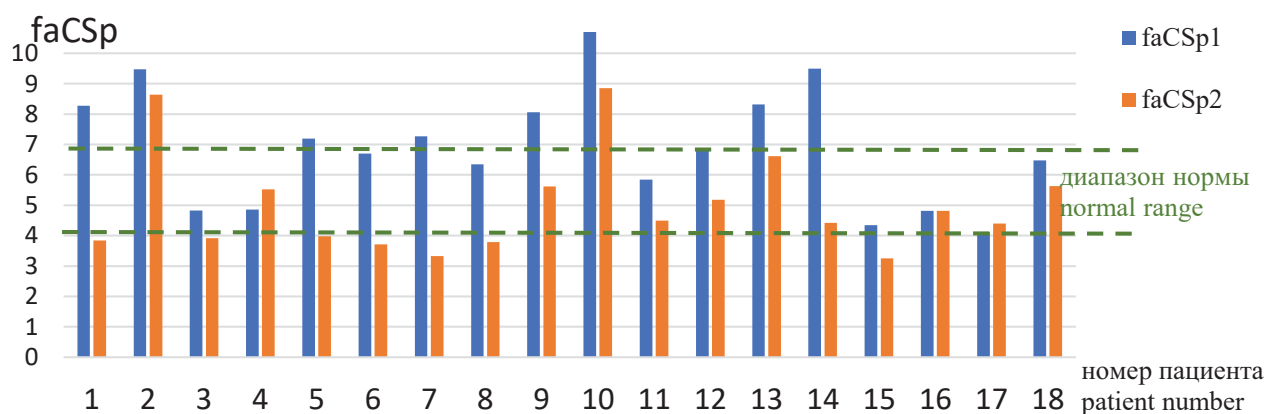


Рис. 3. Изменение функциональной активности комплемента в плазме крови (faCSp) у исследуемой группы пациентов: faCSp1 — при поступлении, faCSp2 — при выписке; номера пациентов с аутизмом — 1–7, номера пациентов с шизофренией — 8–18

Fig. 3 Changes in the functional activity of complement in blood plasma (faCSp) in the study group of patients: faCSp1 — upon admission, faCSp2 — upon discharge; numbers of patients with autism — 1–7, numbers of patients with schizophrenia — 8–18

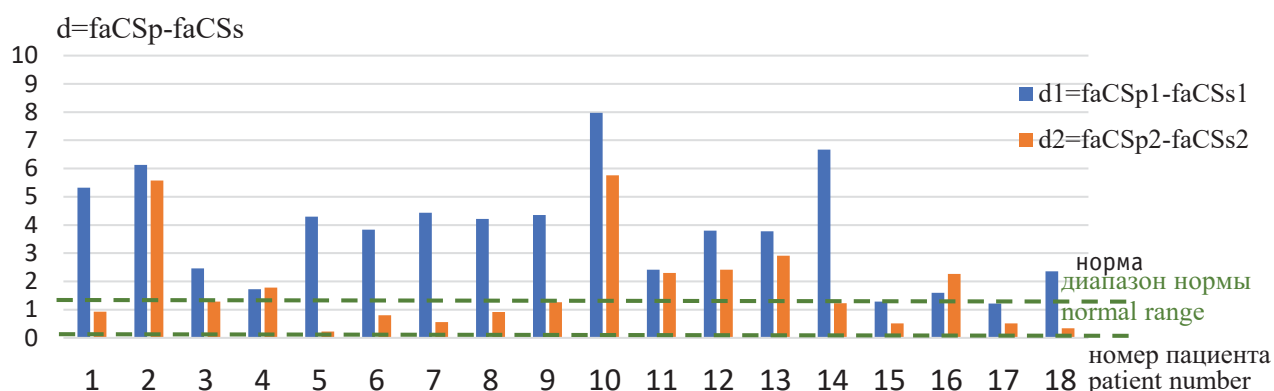


Рис. 4. Разность функциональной активности комплемента ($d = \text{faCSp} - \text{faCSs}$) при поступлении ($d1$) и выписке ($d2$): номера пациентов с аутизмом — 1–7, номера пациентов с шизофренией — 8–18

Fig. 4 Difference in functional activity of complement ($d = \text{faCSp} - \text{faCSs}$) upon admission ($d1$) and discharge ($d2$): numbers of patients with autism — 1–7, numbers of patients with schizophrenia — 8–18

Таблица 1. Результаты сравнительных исследований пациентов с аутизмом**Table 1** Results of comparative studies of patients with autism

№/No.	Возраст, лет/Age, years	d = faCSp-faCSs		CARS		BFCR		CGI-S	
		1	2	1	2	1	2	1	2
1	8	5,32	0,93	49	47	37	3	6	5
2	11	6,13	5,57	36	33	15	17	4	4
3	10	2,46	1,28	53,5	50	38	31	6	6
4	13	1,72	1,78	52,5	49	37	32	7	6
5	12	4,29	0,23	50,5	48	31	25	5	5
6	8	3,83	0,8	40,5	40	37	34	6	6
7	8	4,43	0,56	32,5	30	34	30	6	5
Медиана/Median		4,29 ± 0,65	0,93 ± 0,55	49 ± 0,12	47 ± 0,12	37 ± 0,17	31 ± 0,17	6 ± 1,1	5 ± 1,3
Изменение медиан, %/Change in median, %		NA	76	NA	3	NA	14	NA	17

Примечание: столбец с заголовком «№» содержит порядковые номера пациентов. Столбцы с подзаголовком «1» содержат параметры при поступлении, «2» — при выписке.

Note: column with heading No. contains patient's serial numbers. Columns with the subheading "1" contain parameters upon admission, "2" — upon discharge.

к общению с детьми и нахождению в коллективе, но в нем не удерживались.

В данной выборке у пациента № 2 отмечался «аутизм умеренно выраженный», балл по CARS — 36. По шкале BFCRS результат составил 15 баллов, что можно расценивать как легкую степень выраженности кататонических расстройств. У данного пациента обращало на себя внимание отсутствие двигательного возбуждения с обилием стереотипных действий, не отмечалось импульсивности в поведении и поступках, но имели место трудности общения, однообразие деятельности. Кататонические расстройства были представлены в примерно одинаковой степени выраженности (в соответствии с оценкой по BFCRS) кататонией гиперкинетического полюса, «малой кататонией» и гипокинетической кататонией с ее незначительным преобладанием. Обращала на себя внимание эмоциональная невыразительность, слабость зрительного контакта. Пациент не контактировал в отделении с сибсом (сестрой), одновременно проходившей лечение в этом же отделении. В целом пациент был бездеятельным, пассивным, не инициативным, при этом значения маркера d имели высокое значение при поступлении и почти не изменялись и к выписке.

У пациента № 7 выраженность аутизма соответствовала «легкой степени» по CARS — 32,5 баллов. Кататонические расстройства имели разную степень выраженности, легкую (15 баллов по BFCRS) и умеренную степень (34 балла по BFCRS), преобладали симптомы гиперкинетического полюса кататонии, относительно выраженными были проявления «малой кататонии» (grimасы, персеверации, манерность), при этом при поступлении значение маркера d было высоким, а при выписке снизилось до нормы.

Все пациенты и с тяжелым, и с легким аутизмом получали оценку 5–6 баллов по CGI-S за счет длительности заболевания и нарастания учебной и социальной дезадаптации.

На фоне психофармакотерапии у пациентов в данной группе отмечалась положительная динамика состояния. При смягчении или купировании кататонической симптоматики у обследуемых пациентов сохранялись двигательные расстройства, но уже в меньшей степени выраженности. По шкале BFCRS улучшение симптомов отмечалось преимущественно за счет смягчения негативизма, улучшения контакта и готовности к взаимодействию, уменьшения расстройств гиперкинетического полюса кататонии и «симптомов малой кататонии». Уменьшалась аффективная симптоматика, преобладал ровный фон настроения, колебаний практически не отмечалось. Вместе с этим улучшились познавательная активность и коммуникативные функции. Пациенты начинали обращать внимание на других детей и окружающую обстановку, их стало легче привлечь к целенаправленной длительной деятельности. При этом изменения медианных значений маркера СК в группе пациентов с аутизмом были значительно выше (76%), чем таковые по психометрическим шкалам: CARS — 3%, BFCR — 14%, CGI-S — 17%. Этот эффект можно объяснить тем, что все психические проявления изменяются с некоторым запаздыванием при изменении биохимических параметров, а время между поступлением и выпиской было коротким: в среднем составляло 28 дней. Но улучшение биохимических параметров является необходимым фактором для достижения успешности лечения и может служить критерием эффективности терапии.

В клинической картине группы пациентов с шизофренией отмечались полиморфные расстройства, представленные как продуктивной, так и негативной симптоматикой. У пациентов выявлялись галлюцинаторно-бредовые расстройства в виде слуховых и зрительных обманов восприятия, идей отношения, преследования, деперсонализационно-дереализационная симптоматика. В аффективной сфере преобладал депрессивный полюс аффекта, выраженной немотивированной тревогой, также отмечались

Таблица 2. Результаты сравнительных исследований пациентов с шизофренией
Table 2 Results of comparative studies of patients with schizophrenia

№/No.	Возраст, лет/Age, years	d = faCSp-faCSs		CGI-S		PANSS	
		1	2	1	2	1	2
8	11	4,21	0,92	6	4	114	98
9	14	4,35	1,26	4	3	76	70
10	10	7,97	5,76	4	4	78	71
11	11	2,41	2,3	6	5	122	105
12	12	3,8	2,41	4	3	69	53
13	11	3,78	2,91	4	3	77	69
14	14	6,67	1,23	5	5	86	79
15	13	1,29	0,51	5	4	98	81
16	14	1,6	2,27	5	4	86	77
17	12	1,22	0,51	6	5	112	109
18	11	2,36	0,34	4	3	76	69
Медиана/Median		3,78 ± 0,38	1,26 ± 0,75	5 ± 0,17	4 ± 0,2	86 ± 0,21	77 ± 0,22
Изменение медиан, %/Change in median, %		NA	67	NA	20	NA	10

Примечание: столбец с заголовком «№» содержит порядковые номера пациентов. Столбцы с подзаголовком «1» содержат параметры при поступлении, «2» — при выписке.
Note: column with heading No. contains patient's serial numbers. Columns with the subheading "1" contain parameters upon admission, "2" — upon discharge.

тревожно-фобические нарушения, в том числе панические состояния. Психопатоподобная симптоматика проявлялась эпизодами возбуждения с разрушительными действиями, агрессией к окружающим. Также обращала на себя внимание эмоциональная уплощенность пациентов, особенно у пациентов с преобладанием в клинической картине психопатоподобных нарушений. Негативная симптоматика проявлялась мотивационно-волевыми нарушениями, снижением энергетического потенциала, пациенты быстро истощались, теряли интерес к занятиям, которые ранее им нравились. У пациентов данной группы отмечался психический инфантилизм, нарушения мышления, когнитивный дефицит в той или иной степени выраженности от мягкой или пограничной с нормой до выраженных проявлений наблюдался у всех пациентов выборки.

В результате психофармакотерапии у большинства пациентов отмечалось улучшение с редукцией галлюцинаторно-бредовой и деперсонализационно-дереализационной симптоматики, снижался уровень тревоги и депрессии до субклинического, нивелировалась агрессия, психопатоподобные проявления. Купировались нарушения сна, тикозные расстройства. Значительно уменьшилась выраженность обсессивно-компульсивных проявлений. На первый план в клинической картине выступали сформировавшиеся в результате болезни дефицитарные состояния, резидуальная негативная симптоматика в виде умеренных апато-абулических проявлений, когнитивного дефицита. В целом пациенты демонстрировали достаточное адаптированное функционирование с восстановлением учебного процесса и социальных взаимодействий, улучшался эмоциональный отклик в отношениях с близкими. У некоторых пациентов (№№ 10, 12, 13)

отмечались злокачественное течение заболевания, резистентность к психофармакотерапии и минимальная положительная динамика состояния с незначительным ослаблением симптомов возбуждения и агрессии, сохранением апато-абулического и когнитивного дефектов. Маркер системы комплемента d у этих пациентов снижался ко времени выписки незначительно. Эффективность терапевтических мероприятий отражена в изменении медиан маркера d и баллов рейтинговых клинических шкал.

При нейрофизиологическом исследовании у пациентов с детским аутизмом во всей выборке было обнаружено формирование сенсомоторного ритма в рамках сохраняющегося альфа-ритма и нарастания бета-активности, при шизофрении наблюдалась редукция альфа ритма с нарастанием медленноволновой активности. При положительной клинической динамике, на фоне фармакотерапии, в ЭЭГ выявлялись изменения в соотношении основных ритмов индивидуально, в зависимости от первичной картины. Чаще всего положительный клинический эффект сопровождался в ЭЭГ восстановлением баланса процессов «возбуждения–торможения» в коре головного мозга, что отражалось в появлении устойчивого альфа-ритма. Если в ЭЭГ была значительно усилена бета-активность, то она уменьшалась и даже возвращалась к нормативным значениям. ЭЭГ показателем эффективности терапии признавалось появление сенсомоторного ритма, что могло быть связано с уменьшением мышечного напряжения. Еще одним ЭЭГ коррелятом восстановления соотношения корковых ритмов при терапии становилось уменьшение медленно-волновой активности. ЭЭГ может быть показательной для уточнения терапии с целью необходимости замены при возникновении нежелательных

побочных действий, которые не всегда проявляются клинически, но уже определяются в ЭЭГ, а также для уменьшения доз препаратов. При нежелательных эффектах терапии, в отдельных случаях, отмечалось изменение соотношения ритмов в сторону появления ЭЭГ-паттернов, характерных для сонливого состояния.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У большинства пациентов (14 из 18 человек) выбранная терапия была эффективна, а новый кандидатный маркер d системы комплемента изменялся однонаправленно (отмечалась его нормализация) с клинической симптоматикой и нейрофизиологическими параметрами. Результаты исследования позволяют предположить, что кандидатный маркер d отражает изменения состояний больных в результате лечения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Черемных ЕГ, Савушкина ОК, Прохорова ТА, Зозуля СА, Отман ИН, Позднякова АН, Карпова НС, Шилов ЮЕ, Ключник ТП. Многофакторная модель оценки состояния больных шизофренией на основе системы биомаркеров. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(1):85–93. doi: 10.20538/1682-0363-2024-1-85-93
- Cheremnykh EG, Savushkina OK, Prokhorova TA, Zozulya SA, Otman IN, Pozdnyakova AN, Karpova NS, Shilov YuE, Klyushnik TP. Multifactorial, biomarker-based model for assessing the state of patients with schizophrenia. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(1):85–93. (In Russ.). doi: 10.20538/1682-0363-2024-1-85-932
- Trouw LA, Daha MR. Role of complement in innate immunity and host defense. *Immunol Lett*. 2011;138(1):35–37. doi: 10.1016/j.imlet.2011.02.014. Epub 2011 Feb 17. PMID: 21333684.
- Killick J, Morisse G, Sieger D, Astier AL. Complement as a regulator of adaptive immunity. *Semin Immunopathol*. 2018 Jan;40(1):37–48. doi: 10.1007/s00281-017-0644-y. Epub 2017 Aug 25. PMID: 28842749; PMID: PMC5794818.
- Boero E, Gorham RD Jr, Francis EA, Brand J, Teng LH, Doorduijn DJ, Ruyken M, Muts RM, Lehmann C, Verschoor A, van Kessel KPM, Heinrich V, Rooijackers SHM. Purified complement C3b triggers phagocytosis and activation of human neutrophils via complement receptor 1. *Sci Rep*. 2023 Jan 6;13(1):274. doi: 10.1038/s41598-022-27279-4. PMID: 36609665; PMID: PMC9822988.
- Vandendriessche S, Cambier S, Proost P, Marques PE. Complement Receptors and Their Role in Leukocyte Recruitment and Phagocytosis. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Feb 11;9:624025. doi: 10.3389/fcell.2021.624025. PMID: 33644062; PMID: PMC7905230.
- The Human Protein Atlas. www.proteinatlas.org
- Kenawy HI, Boral I, Bevington A. Complement-Coagulation Cross-Talk: A Potential Mediator of the Physiological Activation of Complement by Low pH. *Front Immunol*. 2015 May 6;6:215. doi: 10.3389/fimmu.2015.00215. PMID: 25999953; PMID: PMC4422095.
- Amara U, Flierl MA, Rittirsch D, Klos A, Chen H, Acker B, Brückner UB, Nilsson B, Gebhard F, Lambris JD, Huber-Lang M. Molecular intercommunication between the complement and coagulation systems. *J Immunol*. 2010 Nov 1;185(9):5628–5636. doi: 10.4049/jimmunol.0903678. Epub 2010 Sep 24. PMID: 20870944; PMID: PMC3123139.
- Berkowitz S, Chapman J, Dori A, Gofrit SG, Maggio N, Shavit-Stein E. Complement and Coagulation System Crosstalk in Synaptic and Neural Conduction in the Central and Peripheral Nervous Systems. *Biomedicines*. 2021 Dec 20;9(12):1950. doi: 10.3390/biomedicines9121950. PMID: 34944766; PMID: PMC8698364.
- Chlebowski C, Green JA, Barton ML, Fein D. Using the childhood autism rating scale to diagnose autism spectrum disorders. *Autism Dev Disord*. 2010;40(7):787–799. doi: 10.1007/s10803-009-0926-x
- Wortzel JR, Maeng DD, Francis A, Oldham MA. Evaluating the Effectiveness of an Educational Module for the Bush–Francis Catatonia Rating Scale. *Acad Psychiatry*. 2022;46(2):185–193. doi: 10.1007/s40596-021-01582-0
- Busner J, Targum SD. The Clinical Global Impressions Scale. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007;4(7):28–37. PMID: PMC2880930. PMID: 20526405.
- Opler MGA, Yavorsky C, Daniel DG. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). *Training Innov Clin Neurosci*. 2017;14(11–12):77–81. PMID: PMC5788255. PMID: 29410941
- Черемных ЕГ, Иванов ПА, Фактор МИ, Чикина ЕЮ, Никитина СГ, Симашкова НВ, Брусов ОС. Система комплемента как маркер иммунной дисфункции при расстройствах аутистического спектра у детей. *Медицинская иммунология*. 2019;21(4):773–780. doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-773-780
- Cheremnykh EG, Ivanov PA, Factor MI, Chikina EYu, Nikitina SG, Simashkova NV, Brusov OS. Complement system as a marker of immune dysfunction in children autism spectrum disorders. *Medical Immunology (Russia)*. 2019;21(4):773–780. (In Russ.). doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-773-780
- Heurich M, Föcking M, Mongan D, Cagney D, Cotter D.R. Dysregulation of complement and coagulation pathways: emerging mechanisms in the development of psychosis. *Mol Psychiatry*. 2022;27:127–140. doi: 10.1038/s41380-021-01197-9
- Черемных ЕГ, Иванов ПА, Фактор МИ, Карпова НС, Васильева ЕФ, Гусев КВ, Брусов ОС. Новый метод оценки функциональной активности системы комплемента. *Медицинская иммунология*. 2015;17(5):479–488. doi: 10.15789/1563-0625-2015-5-479-488

- Cheremnykh EG, Ivanov PA, Factor MI, Karpova NS, Vasiljeva EF, Gusev KV, Brusov OS. A New Method to Assess Functional Activity of Serum Complement System. *Medical Immunology (Russia)*. 2015;17(5):479–488. (In Russ.). doi: 10.15789/1563-0625-2015-5-479-488
17. Cheremnykh EG, Ivanov PA, Sokolov OY, Prokhorova TA, Tereshkina EB, Baymeeva NV, Miroshnichenko II, Kost NV. Haloperidol Reduces the Activity of Complement and Induces the Anti-Inflammatory Transformation of Peritoneal Macrophages in Rats. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2019 Sep;14(3):369–374. doi: 10.1007/s11481-019-09860-3. Epub 2019 Jul 6. PMID: 31280407.
18. Черемных ЕГ, Иванов ПА, Фактор МИ, Позднякова АН, Шилов ЮЕ, Брусов ОС. Роль системы комплемента в патогенезе вирусной инфекции SARS-CoV-2 при психических заболеваниях. *Психиатрия*. 2021;19(4):76–89. doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-4-76-89
- Cheremnykh EG, Ivanov PA, Factor MI, Pozdnyasova AN, Shilov YE, Brusov OS. The Role of the Complement System in the Pathogenesis of SARS-CoV-2 Viral Infection in Mental Illness. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(4):76–89. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-4-76-89
19. Черемных ЕГ, Савин МВ, Растрига СН, Иванов ПА, Ермаков АЕ, Яшин ЕЮ, Левин АС. Прибор для биологических исследований. Патент РФ №2673745 02.04.2018. бюл. № 34.
- Cheremnykh EG, Savin MV, Rastriga SN, Ivanov PA, Ermakov AE, Yashin EYu, Levin AS. Pribor dlya biologicheskikh issledovaniy. Patent Ru № 2673745 02.04.2018. byul. № 34. (In Russ.).

Сведения об авторах

Елена Григорьевна Черемных, кандидат технических наук, старший научный сотрудник, лаборатория биохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-5166-4462>

elcher10@yandex.ru

Анастасия Николаевна Позднякова, младший научный сотрудник, лаборатория нейроиммунологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9137-0167>

fanianastya@gmail.com

Елена Евгеньевна Балакирева, кандидат медицинских наук, заведующая отделом, ведущий научный сотрудник, отдел детской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3919-7045>

balakirevalena@yandex.ru

Светлана Геннадьевна Никитина, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отдел детской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7775-1692>

nikitina.svt@mail.ru

Татьяна Евгеньевна Блинова, научный сотрудник, отдел детской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8750-8824>

blinova.tania2015@yandex.ru

Наталья Сергеевна Шалина, младший научный сотрудник, отдел детской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2332-5591>

shalinans@yandex.ru

Любовь Петровна Якупова, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория нейрофизиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-7750-1354>

yakupoval@mail.ru

Антон Владиславович Куликов, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отдел детской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9980-9226>

tstakul@mail.ru

Ольга Владимировна Шушпанова, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, отдел детской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3484-3447>

sertraline@list.ru

Information about the authors

Elena G. Cheremnykh, Cand. Sci. (Techn.), Senior Researcher, Laboratory of Biochemistry, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-5166-4462>

elcher10@yandex.ru

Anastasia N. Pozdnyakova, Junior Researcher, Laboratory of Neuroimmunology, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9137-0167>

fanianastya@gmail.com

Elena E. Balakireva, Cand. Sci. (Med.), Head of Department, Leading Researcher, Department of Child Psychiatry, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3919-7045>

balakirevalena@yandex.ru

Svetlana G. Nikitina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Child Psychiatry, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7775-1692>

nikitina.svt@mail.ru

Tatyana E. Blinova, Researcher, Department of Child Psychiatry, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8750-8824>

blinova.tania2015@yandex.ru

Natalya S. Shalina, Junior Researcher, Department of Child Psychiatry, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2332-5591>

shalinans@yandex.ru

Liubov P. Yakupova, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Neurophysiology, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-7750-1354>

yakupoval@mail.ru

Anton V. Kulikov, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Child Psychiatry, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9980-9226>

tstakul@mail.ru

Olga V. Shushpanova, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Child Psychiatry, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3484-3447>

sertraline@list.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Дата поступления 11.04.2024
Received 11.04.2024

Дата рецензирования 23.07.2024
Revised 23.07.2024

Дата принятия 28.08.2024
Accepted for publication 28.08.2024