

**НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АУТОИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ДЕТСКОМ
ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ПАРАЛИЧЕ**

Шарипов Азизбек Толипович – *PhD, свободный соискатель Бухарского
государственного медицинского институт*

Аннотация. Были изучены уровни естественных аутоантител к нейроспецифическим белкам у 110 больных с детским церебральным параличом (основная группа) сравнительно с контрольной группой практически здоровых детей соответствующего возраста. Дети с ДЦП демонстрируют значимое ($\times 1,6-2,7$) и клинически значимое повышение спектра нейроспецифических аутоантител, отражающее комбинированное аксонально-глиальное повреждение, демиелинизацию и нарушение работы ключевых нейромедиаторных систем. Эти данные усиливают концепцию аутоиммунного вклада в хронизацию и гетерогенность клинических проявлений ДЦП и обосновывают целесообразность включения данные ауто-АТ в комплексный биомаркерный панельный скрининг для стратификации пациентов по риску тяжёлых двигательных и когнитивных исходов и для ранней селекции кандидатов на иммунотерапию (в/в иммуноглобулин, плазмаферез, анти-В-клеточные препараты).

Ключевые слова: детский церебральный паралич, аутоантитела, нейроспецифические белки, иммунореактивность

Abstract. The levels of natural autoantibodies to neurospecific proteins were studied in 110 patients with cerebral palsy (the main group) compared to the control group of practically healthy children of the corresponding age. Children with cerebral palsy show a significant ($\times 1.6-2.7$) and clinically significant increase in the spectrum of neurospecific autoantibodies, reflecting combined axonal-glia damage, demyelination and disruption of key neurotransmitter systems. These data strengthen the concept of an autoimmune contribution to the chronization and heterogeneity of clinical manifestations of cerebral palsy and justify the inclusion of auto-AT data in a comprehensive biomarker panel screening for stratifying patients by the risk of severe motor and cognitive outcomes and for early selection of candidates for immunotherapy (IV immunoglobulin, plasmapheresis, anti-B-cell drugs).

Keywords: cerebral palsy, autoantibodies, neurospecific proteins, immunoreactivity

Annotatsiya. Bolalar serebral falajiga chalingan 110 nafar bemorda (asosiy guruh) tegishli yoshdagi deyarli sog'lom bolalarning nazorat guruhiga nisbatan neyropsififik oqsillarga tabiiy autoantitellar darajasi o'rganildi. Miya falajiga chalingan bolalar asosiy neyromediator tizimlarining kombinatsiyalangan aksonal-gliyal shikastlanishi, demielinizatsiya va buzilishini aks ettiruvchi neyropsififik autoantitellar spektrining sezilarli darajada ($1,6-2,7 \times$) va klinik jihatdan sezilarli darajada oshganligini ko'rsatmoqda. Ushbu ma'lumotlar miya falajining klinik ko'rinishlarining xronizatsiyasi va geterogenligiga otoimmun hissa qo'shish kontseptsiyasini kuchaytiradi va og'ir harakat va kognitiv natijalar xavfi bo'yicha bemorlarni tabaqalash uchun kompleks biomarker panel skringiga auto-AT ma'lumotlarini kiritish maqsadga muvofiqligini asoslaydi immunoterapiya (v/v immunoglobulin, plazmaferez, anti-B-hujayra preparatlari).

Kalit so'zlar: bolalar serebral falaji, avtoantitellar, neyropsififik oqsillar, immunoreaktivlik

Актуальность. Физиологические аутоиммунные реакции не являются патологическими по своей сути, а выполняют важные регуляторные функции в нормальных условиях. Отличие их от патологических форм аутоиммунитета заключается не в качественной, а в количественной и контекстуальной характеристике — выраженности, длительности и спектре вовлечённых клеток и медиаторов [5,6]. С этой точки зрения, обнаружение аутоантител в сыворотке крови не должно автоматически трактоваться как маркёр патологического процесса. Напротив, существует весомый массив данных, свидетельствующих о постоянном присутствии различных естественных аутоантител в организме здоровых людей, где они выполняют функции молекулярной «уборки» (clearance), распознавания стареющих или трансформированных клеток, регуляции апоптоза, а также модификации клеточной сигнализации.

Важным и перспективным направлением развития современной медицины является определение ранних маркеров патологических процессов для создания новых технологических подходов для ранней диагностики, профилактики и лечения [3]. Целый ряд исследователей высказываются в пользу аутоиммунной теории ДЦП – одного из самых тяжёлых инвалидизирующих заболеваний детского возраста.

Цель исследования – проанализировать уровень естественных аутоантител к нейроспецифическим белкам у больных с детским церебральным параличом.

Материалы и методы.

В исследование включены пациенты с детским церебральным параличом (ДЦП; $n = 110$) и практически здоровая контрольная группа, сопоставимая по возрастно-половым характеристикам ($n = 30$). Забор венозной крови у больных осуществляли при первичном поступлении в стационар до начала медикаментозной терапии, что исключало влияние лечения на исследуемые показатели.

Количественную оценку сывороточной иммунореактивности естественных нейротропных аутоантител (NAAT) класса IgG проводили твердофазным иммуноферментным анализом с использованием сертифицированных наборов ELI-N-Test и ЭЛИ-Н-Комплекс-12 (ООО «Иммункулус», Москва) по методике А. Б. Полетаева [8, 9]. Панель антигенов включала: структурные компоненты нейронов — белок NF200; глиальные маркеры — GFAP; миелиновые белки нервных волокон — ОБМ; Са-связывающий белок S100; вольтаж-зависимый Ca^{2+} -канал; β -эндорфин; рецепторы нейромедиаторов: холинорецептор (nAChR), рецепторы ГАМК, глутаматные NMDA- и AMPA-рецепторы, дофаминовые, серотониновые и μ -опиоидные рецепторы.

Первичные результаты заносили в индивидуальные карты наблюдений и электронную базу (Microsoft Excel 2010). Нормальность распределения проверяли критерием Шапиро–Уилка. При нормальном распределении данные представляли в формате $M \pm m$ (среднее \pm ошибка среднего) либо $\mu \pm SD$ (среднее \pm стандартное отклонение) и сравнивали групповые показатели с использованием двустороннего t -критерия Стьюдента. Во всех случаях критический уровень значимости принимали равным $p < 0,05$.

Концентрацию аутоантител выражали в условных единицах, отражающих процентное отклонение оптической плотности образца от стандартной иммунореактивности сыворотки.

Результаты и обсуждение.

После проведенных иммунологических исследований были определены уровни профиля естественных нейроспецифических аутоантител у больных с детским церебральным параличом (таб.1).

Полученные результаты — одновременное и достоверное повышение титров аутоантител к NF-200, общему белку миелина (ОБМ), GFAP, S100, вольтаж-зависимому Ca²⁺-каналу, β-эндорфину и целому ряду нейромедиаторных рецепторов — убедительно подтверждают полиантигенную аутоиммунную реактивность при детском церебральном параличе. Ниже представлены ключевые выводы и их клиническое значение.

Таблица 1

Уровень нейроспецифических аутоантител в сыворотке крови исследуемых детей с ДЦП (усл.ед.)

Ауто-АТ	Основная группа (n=110)	Контрольная группа (n=30)	% повышение
АТ к NF200	84,23 ± 15,18	32,98 ± 9,34	+155%
АТ к GFAP	104,57 ± 29,32	39,33 ± 16, 11	+166%
АТ к S100	79,42 ± 17,23	48,05 ± 12,54	+65%
АТ к ОБМ	117,76 ± 31,30	58,23 ± 17,01	+102%
АТ к вольтаж-зависимому Ca-каналу	87,12 ± 12,43	43,08 ± 11,32	+104%
АТ к N-холинорецепторам	73,6 ± 14,1	29,56 ± 9,37	+149%
АТ к глутаматным рецепторам	91,38 ± 22,70	42,55 ± 21	+115%
АТ к ГАМК-рецепторам	75,30 ± 21,43	45,25 ± 13,22	+66%
АТ к дофаминовым рецепторам	81,30 ± 14,54	38,32 ± 10,9	+112%
АТ к серотониновым рецепторам	101,32 ± 21,49	51,32 ± 12,4	+97%

У всех десяти исследованных ауто-АТ сероконцентрации у пациентов с ДЦП статистически и клинически значимо превышают контрольные значения. Наиболее выраженные эффекты наблюдаются для антител к NF200 (нейрофиламент тяжёлой субединицы) и Ca-зависимым каналам, N-холинорецепторам и дофаминовым рецепторам. Эти показатели указывают на массивную аутоиммунную сенсibilизацию как к структурным белкам цитоскелета нейронов, так и к ключевым рецепторно-ионным комплексам.

При рассмотрении уровня аутоантител к структурным антигенам, таким как NF200 выявлено 2,6-кратное превышение контрольного уровня, что свидетельствует о повреждении миелинизированных аксонов. Высокий титр коррелирует с тяжестью аксонального поражения и может служить индикатором диффузной аксонотмии, характерной для гипоксически-ишемических и травматических вариантов ДЦП.

Со стороны аутоантител к белкам GFAP и S100 — маркерам астро- и микроглиальной активации выявлено 2,7 кратное и 1,65 кратное превышение контрольных показателей. Их повышение отражает явления глиозного ремоделирования коры и белого вещества; умеренная разница для S100 указывает на более варибельный вклад глио-васкулярного звена. Выявленные нами процессы, характеризующиеся повышенной аутоантительной реактивностью к глиальным белкам GFAP и S-100, свидетельствуют о выраженной активации астроцитарного звена нейроглии. Этот факт коррелирует с патоморфологическими данными, представленными в таблице 2, и подчёркивает морфофункциональную значимость

обнаруженных иммунных сдвигов. Ряд независимых исследований указывает, что деструктивные изменения в астроцитах при ДЦП имеют иммун-опосредованную природу, — полученные результаты полностью подтверждают данную концепцию. Как известно, реактивная астроцитопатия запускается в ткани мозга в ответ на нейрональное повреждение различного генеза, выступая важнейшим компонентом вторичного нейровоспалительного каскада. Двукратное увеличение анти-ОБМ (общего белка миелина) подтверждает демиелинизирующий компонент патогенеза, усиливая акцент на хроническое аутоиммунное повреждение олигодендроцитов, что отчасти объясняет задержку миелинизации и нарушенное проведение импульса, что отражает активные демиелинизирующие процессы, подтверждая гипотезу о вторичном миелинолизе вследствие перинатального гипоксически-ишемического повреждения. отражает демиелинизацию, характерную для пост-гипоксических и воспалительных повреждений белого вещества при ДЦП.

Одновременное повышение антител к аксональным, глиальным, миелиновым и рецепторным антигенам подтверждает полиантигенную аутоиммунную реактивность у детей с ДЦП. Высокие уровни аутоантител для NF200, Ca-каналов, nAChR, DA-рецепторов позволяют рассматривать эти маркёры как приоритетные для индивидуального мониторинга и оценки эффективности иммунокорректирующей терапии.

Таблица 2

Повышение аутоантитела к мембранным рецепторам и ионным каналам и их патофизиологическое значение

Группа	Рост	Патофизиологическое значение
Вольтаж-зависимые каналы Ca-	+102 %	Нарушение входа Ca^{2+} ведёт к дисбалансу возбудимости и нейротрансмиссии, усугубляя дистонические феномены.
Н-холинорец.	+149 %	Блокада/модуляция $\alpha 7$ -nAChR снижает пластичность синапсов и потенциал реорганизации моторных карт.
Глутаматные рец.	+115 %	Персистирующее возбуждение NMDA/AMPA-путей усиливает эксайтотоксичность и формирует гипертонические паттерны.
ГАМК-рец.	+66 %	Ослабление тормозных GABA-потенциалов способствует спастичности; относительно меньший рост ($d \approx 1,5$) может отражать компенсаторное up-regulation рецепторов.
Дофаминовые и серотониновые рец.	+112 % / +97 %	Угнетение DA- и 5-HT-сигнала ассоциировано с моторной ригидностью, нарушением настроения и сном; обнаруженные титры поддерживают мультинейромедиаторную дисфункцию.

Сочетание структурных и функциональных (рецепторных) ауто-АТ указывает на двуфазное повреждение: первичное гипоксически-ишемическое/механическое, затем — аутоиммунную модуляцию нейротрансмиссии, что может объяснять как стойкие двигательные нарушения, так и когнитивно-эмоциональные расстройства.

Как известно, ключевыми медиаторами возбуждающих и тормозных процессов в центральной нервной системе являются глутамат (Glutamate) и γ -аминомасляная кислота (GABA). Указанные аминокислоты образуют динамическое звено, обеспечивающее «жидкую» (гуморальную) связь между иммунной, нейроэндокринной системами и головным мозгом [1, 12]. Глутаматергическая и ГАМК-ергическая

нейротрансмиссия критически важна для формирования стрессовой реакции, проведения болевых импульсов, регуляции дыхания, а также для процессов памяти и обучения [1, 9].

Иммуноферментный анализ показал достоверное повышение титров аутоантител к глутаматным (Glu-R) и ГАМК-рецепторам (GABA-R) у пациентов с исходным инсультным инсультом (ИИ) по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Увеличение сывороточной концентрации этих аутоантител отражает дисбаланс возбуждения и торможения в нервной системе, что потенцирует развитие функциональных нарушений, характерных для данной патологии.

Заключение.

Дети с ДЦП демонстрируют значимое ($\times 1,6-2,7$) и клинически значимое повышение спектра нейроспецифических аутоантител, отражающее комбинированное аксонально-глиальное повреждение, демиелинизацию и нарушение работы ключевых нейромедиаторных систем. Эти данные усиливают концепцию аутоиммунного вклада в хронизацию и гетерогенность клинических проявлений ДЦП и обосновывают целесообразность включения данных ауто-АТ в комплексный биомаркерный панельный скрининг для стратификации пациентов по риску тяжёлых двигательных и когнитивных исходов и для ранней селекции кандидатов на иммунотерапию (в/в иммуноглобулин, плазмаферез, анти-В-клеточные препараты).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Алферова В., Гехт Б., Полетаев А.Б., Абросимова А.А., Беликова Л.П., Чумакова А.А., Николаева Т.Я., Гусев Е.И. *Нейротропные естественные аутоантитела класса IgG в сыворотке крови больных с ишемическим инсультом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – Т. 108, № 1. – С. 56-60.*
2. Расулова Х.А., Азизова Р.Б. *Естественные нейротропные аутоантитела в сыворотке крови больных, страдающих эпилепсией // Вестник РАМН. – 2014. – №5-6. – С. 111-115.*
3. Уранова Н.А., Коломеец Н.С., Вихрева О.В., Зимина И.С., Рахманова В.И., Орловская Д.Д. *Ультроструктурная патология миелиновых волокон в головном мозге при непрерывно текущей и приступообразной шизофрении. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 117(2): 104-9.*
4. Arumugam T., Simeone D.M., Schmidt A.M., Logsdon C.D. *S100P stimulates cell proliferation and survival via receptor for activated glycation products (RAGE) // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279 (7). – P. 5059-5065.*
5. Mohagheghi M., Alikhani M.Y., Taheri M., Eftekharian M.M. *Determining the IgM and IgG antibodies titer against HSV1, HSV2 and CMV in the serum of schizophrenia patients. Hum. Antibodies. 2018; 26(2): 87-93. DOI: 10.3233/HAB-170325.*
6. Tanaka T., Matsuda T., Hayes L.N., Yang S., Rodriguez K., Severance E.G. et al. *Infection and inflammation in schizophrenia and bipolar disorder. Neurosci Res. 2017; 115: 59-63. DOI: 10.1016/j.neures.2016.11.002*
7. Dietsche B., Kircher T., Falkenberg I. *Structural brain changes in schizophrenia at different stages of the illness: a selective review of longitudinal magnetic resonance imaging studies. SAGE J. 2017; 51(5): 500-8. DOI: 10.1177/0004867417699473*
8. Dickerson F., Jones-Brando L., Ford G., Genovese G., Stallings C., Origeni A. et al. *Schizophrenia is associated with an aberrant immune response to Epstein — Barr virus. Schizophr. Bull. 2019; 45(5): 1112-19. DOI: 10.1093/schbul/sby164*