

УДК: 616-092; 616.53-002; 616-097; 616.89-02-036; 519.23

Предикция уровня постприступного социального функционирования детей на основе определения иммунологических показателей

Зозуля С.А., Никитина С.Г., Симонов А.Н., Симашкова Н.В., Ключник Т.П.

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

Актуальность. Прогнозирование нарушений социального функционирования (СФ) после перенесенного в детстве манифестного эндогенного приступа психоза является значимой проблемой психиатрии, обусловленной необходимостью выбора оптимального маршрута дальнейшего ведения пациента и его интеграции в общество. В связи с вовлеченностью иммунных механизмов в развитие психоза, иммунологические маркеры, отражающие его тяжесть, могут быть связаны с уровнем постприступного СФ.

Цель исследования. Оценка возможного прогноза уровня СФ детей в постприступном периоде заболевания на основе определения иммунологических показателей на психотическом этапе.

Материалы и методы. В исследование были включены 54 пациента в возрасте от 3 до 16 лет (средний возраст $8,7 \pm 3,7$ лет) с психотической симптоматикой эндогенного генеза (F84.02, F84.1x, F20.8xx3 по МКБ-10). Уровень СФ детей проводили с использованием шкалы PSP, адаптированной для применения в детском возрасте, не ранее 3 месяцев после купирования приступа. В крови пациентов определяли активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), её ингибитора $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора ($\alpha 1$ -ПИ) и уровень антител к белкам S100B и основному белку миелина (ОБМ). На основе определения этих показателей проводили комплексную оценку уровня активации иммунной системы, учитывающую взаимосвязь воспалительных и аутоиммунных реакций. В качестве контроля использованы результаты 20 здоровых детей, сопоставимых с исследуемой группой пациентов по полу и возрасту.

Результаты. Выявлена связь между уровнем активации иммунной системы в приступе и уровнем постприступного СФ детей. Построена модель порядковой логистической регрессии, связывающая показатели активности $\alpha 1$ -ПИ и уровня антител к ОБМ с прогнозом СФ. Данная математическая модель обладает хорошей прогностической значимостью (81%).

Заключение. Регрессионная модель, построенная на основе определения иммунологических показателей и определяющая вероятность различных уровней СФ в постприступном периоде, может использоваться в клинической практике для оптимизации терапии и выбора оптимального маршрута сопровождения пациента.

Ключевые слова: воспалительные и аутоиммунные реакции; социальное функционирование; детский психоз; порядковая логистическая регрессия.

Для цитирования: Зозуля С.А., Никитина С.Г., Симонов А.Н., Симашкова Н.В., Ключник Т.П. Предикция уровня постприступного социального функционирования детей на основе определения иммунологических показателей. Патогенез. 2022; 20(3): 44-51.

DOI: 10.25557/2310-0435.2022.03.44-51

Для корреспонденции: Зозуля Светлана Александровна, e-mail: s.ermakova@mail.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 07.09.2022

Prediction of post-psychotic social functioning in children based on determination of immunological parameters

Zozulya S.A., Nikitina S.G., Simonov A.N., Simashkova N.V., Klyushnik T.P.

Mental Health Research Center,
Kashirskoye Shosse 34, Moscow 115522, Russian Federation

Introduction. Prediction of disorders of social functioning (SF) following childhood-manifest endogenous psychosis is an important problem of psychiatry driven by the need to choose the optimal way of further management of the patient and his/her integration into society. Due to the involvement of immune mechanisms in the development of psychosis, the immunological markers reflecting its severity may be related with the level of post-psychotic SF.

Aim. Evaluating a possible prognosis of the level of children's SF in the post-psychotic period of the disease based on the determination of immunological indexes at the psychotic stage.

Material and methods. The study involved 54 patients aged 3 to 16 years (mean age, $8,7 \pm 3,7$ years) with endogenous psychotic symptoms (F84.02, F84.1x, F20.8xx3 according to ICD-10). Children's level of SF was determined using the PSP scale adapted for pediatric use, not earlier than 3 months after psychosis had resolved. Activities of leukocyte elastase (LE) and $\alpha 1$ -proteinase inhibitor ($\alpha 1$ -PI), and the blood levels of antibodies to S100B and myelin basic protein (MBP) were measured. Based on these measurements, we performed a comprehensive assessment of the immune system activation taking into account the interrelation of inflammatory and autoimmune reactions. 20 healthy children age- and sex-matched with the study group were used as a control.

Results. An association was found between the immune system activation during psychosis and the level of post-psychotic SF. An ordinal logistic regression model was constructed that linked the $\alpha 1$ -PI activity and the level of MBP antibodies with the prognosis of SF. This mathematical model had a good prognostic significance (81%).

Conclusion. A regression model based on immunological indexes, that determines the probability of various levels of SF in the post-psychotic period can be used in clinical practice to optimize therapy and to choose the optimal follow-up schedule.

Key words: inflammatory and autoimmune reactions; social functioning; childhood psychosis; ordinal logistic regression

For citation: Zozulya S.A., Nikitina S.G., Simonov A.N., Simashkova N.V., Klyushnik T.P. [Prediction of post-psychotic social functioning in children based on determination of immunological parameters]. *Pathogenesis*. 2022; 20(3): 44-51. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2022.03.44-51

For correspondence: Zozulya Svetlana Alexandrovna, e-mail: s.ermakova@mail.ru

Financing. The study is not sponsored.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest

Received: 07.09.2022

Введение

В настоящее время детские психозы считаются смешанной группой тяжелых расстройств, которые характеризуются грубыми отклонениями в области интеллектуальных и социальных возрастных норм [1]. Наиболее распространенными психотическими расстройствами детского возраста являются детская шизофрения и расстройства аутистического спектра, относящиеся к эндогенным психическим заболеваниям. Психозы детского возраста характеризуются преимущественно неспецифическими кататоническими расстройствами, страхами, психопатоподобными нарушениями, а также негативными симптомами, проявляющимися аутистическим поведением, нарушением внимания, мышления и речи [2].

Актуальность изучения проблемы детского психоза очень высока, при этом почти каждый аспект этой сферы отмечен разногласиями [1], связанными с недостаточным изучением патогенетических механизмов данных состояний, трудностью дифференциальной диагностики, а также отсутствием биологических маркеров, которые могут служить предикторами посприступного социального функционирования (СФ) [3]. Прогноз дальнейшего СФ актуален в связи с необходимостью выбора персонализированного маршрута ведения пациента, его интеграции в общество и, в итоге, улучшения качества жизни больных и их родственников.

Результаты многолетних исследований, проведенных в ФГНБУ НЦПЗ, свидетельствуют, что иммунологические показатели — лейкоцитарная эластаза, $\alpha 1$ -протеиназный ингибитор и антитела к нейроантгенам нейротрофическому фактору S100B и основному белку миелина (ОБМ) отражают активность патологического процесса в мозге при эндогенных психозах, в т.ч. в детском возрасте, и связаны с тяжестью и остротой клинического состояния пациентов. Показано также, что на основе комплексного определения этих показателей можно оценить уровень активации иммунной системы, учитывающий взаимосвязь между воспалительными и аутоиммунными реакциями [4].

Согласно выдвигаемой рабочей гипотезе, совокупность иммунологических показателей, отражающих тяжесть поражения мозга и определяемых на этапе психотического приступа, может быть определенным образом связана с уровнем посприступного СФ ребенка. Представляет интерес и фундаментальный аспект этого во-

проса: в какой мере и какие именно звенья иммунной системы, активирующиеся в остром периоде эндогенного психического заболевания, связаны с процессами, определяющими особенности функционирования мозга после перенесенного приступа и возможности дальнейшего СФ пациента.

В связи с вышесказанным, **цель исследования** заключалась в оценке возможного прогноза уровня СФ детей в постприступном периоде заболевания на основе определения иммунологических показателей на психотическом этапе.

Материалы и методы исследования

Пациенты

Работа проведена в отделе детской психиатрии (руководитель — д.м.н., профессор Симашкова Н.В.) и лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ НЦПЗ (руководитель — д.м.н., профессор Ключник Т.П.).

В исследование были включены 54 пациента в возрасте от 3 до 16 лет (42 мальчика и 8 девочек) (средний возраст $8,7 \pm 3,7$ лет). Критериями включения являлись: детский возраст; наличие в клинической картине психотической симптоматики эндогенного генеза (соответствующей диагнозам F84.02, F84.1x, F20.8xx3 по МКБ-10); клинико-динамическое наблюдение не менее 3 месяцев после купирования приступа; информированное согласие на обследование. Критериями исключения были: психотические расстройства экзогенного генеза; выраженная органическая патология головного мозга; наличие сопутствующих соматических (в частности, воспалительных, аутоиммунных и инфекционных) заболеваний.

Исследование проведено в соответствии с принципами и положениями Хельсинкской декларации 1975 года и ее пересмотренного варианта 2000 года, и одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (протокол №314 от 21.10.2016).

Оценка социального функционирования

Оценка уровня социального функционирования детей проводилась с использованием шкалы Повседневного социального функционирования (Personal and Social Performance Scale — PSP), адаптированной для применения в детском возрасте от 3 до 16 лет [5]. В данной шкале основной акцент сделан на оценке поведенческих навыков ребенка в социуме и степени затрудне-

ния их усвоения в 4 основных областях функционирования, с учетом возраста ребенка (способность к обучению и усвоению речевых навыков; отношение с близкими и окружающими людьми; самообслуживание; возбуждение и агрессивное поведение).

Иммунологические исследования

Определение иммунологических показателей проводили в сыворотке капиллярной крови, взятой однократно на этапе психотического приступа. Форменные элементы осаждали центрифугированием при 750 g в течение 15 мин при +4°C, полученную сыворотку использовали для анализа либо сразу после её получения, либо после хранения при температуре от -20°C в течение месяца.

Эластазную активность сыворотки крови, обусловленную на 90% присутствием в сыворотке комплекса лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) с α 1-ПИ, определяли ферментативным методом, предложенным Доенко В.Л. [6]. Субстратом ЛЭ служил N-tert-бутоксикарбонил-L-аланин-паранитрофениловый эфир (BOC-Ala-ONp). Функциональную активность α 1-ПИ в сыворотке крови определяли с помощью спектрофотометрического метода, основанного на взаимодействии этого ингибитора с трипсином. В качестве субстрата был использован N- α -бензил-L-аргининэтиловый эфира гидрохлорид (BAEE) [7]. Уровень сывороточных аутоантител (аАТ) к белку S100B и основному белку миелина (ОБМ) определяли методом ИФА с использованием конъюгата антител кролика, меченных пероксидазой хрена к IgG и IgM человека (ИМТЕК, Россия) [8].

Дизайн исследования

В качестве контроля были использованы результаты определения вышеуказанных маркеров у 20 здоровых детей, не имеющих признаков психической, неврологической и соматической патологии и соответствующих пациентам по возрасту и полу.

Обследование пациентов проводили в два этапа. На первом этапе (в манифестном приступе) пациентов оценивали психопатологическим методом и далее проводили определение иммунологических показателей крови. На втором этапе, проведенном не ранее трех месяцев после завершения приступа, оценивали уровень СФ большого.

Статистическая обработка

Статистическая обработка результатов проводилась в программе IBM SPSS Statistics 26. Количественные показатели оценивались с помощью критерия Колмогорова–Смирнова на предмет их соответствия закону нормального распределения. Результаты представлены в виде средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Межгрупповое сравнение проведено с помощью дисперсионного анализа с поправкой на множественность сравне-

ний. Связь показателей оценивали методом корреляционного анализа по R_{xy} по Пирсону. Критический уровень значимости равен $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

На основе балльной оценки уровня СФ пациентов в постприступный период, проведенной по шкале PSP, было сформировано три клинические группы:

– 1-я группа (17 пациентов) – с умеренными затруднениями СФ и возможностями дальнейшей социальной адаптации (от 61 до 41 балла);

– 2-я группа (14 пациентов) – с выраженными затруднениями СФ и ограниченными возможностями дальнейшей социальной адаптации (от 40 до 21 балла);

– 3-я группа (23 пациента) – с грубыми нарушениями СФ и значительными трудностями дальнейшей социальной адаптации (ниже 20 баллов).

Результаты определения иммунологических показателей в сыворотке крови пациентов выделенных групп на этапе манифестного приступа приведены в **табл. 1**.

Как видно из представленных данных, выделенные группы пациентов статистически значимо различаются по степени повышения иммунологических показателей на манифестном этапе относительно контрольных значений ($p < 0,05$).

На основе комплексного определения иммунологических показателей выделено 6 уровней активации иммунной системы (УАИС):

1-й – 4-й уровни отражают активацию преимущественно воспалительных реакций и различаются по степени повышения воспалительных маркеров по сравнению с контролем (от умеренного до значительно выраженного). Уровень аутоиммунных маркеров остаётся в пределах контрольных значений.

5-й и 6-й уровни характеризуют активацию как воспалительных, так и так и аутоиммунных реакций, т.е., характеризуются повышением активности не только воспалительных, но и аутоиммунных маркеров и также различаются по степени их повышения.

Из представленных в таблице данных видно, что между собой группы пациентов значимо различаются по УАИС ($p < 0,001$), активности ЛЭ ($p < 0,01$) и уровню антител к ОБМ ($p < 0,05$).

Проведенный корреляционный анализ показал наличие значимых корреляций между уровнем СФ пациентов и двумя показателями – УАИС, а также уровнем антител к ОБМ (**табл. 2**).

Таким образом, показано, что эндогенные психозы детского возраста ассоциируются с развитием системного воспаления, сопровождающегося активацией воспалительных, а у части обследованных (33,3% пациентов) – и аутоиммунных реакций (**табл. 2**). Уровень активации иммунной системы, определяемый по совокупности изучаемых иммунологических показателей на этапе психотического приступа, связан с уровнем СФ

пациентов в постприступный период: чем сильнее активация иммунной системы, тем ниже уровень дальнейшего СФ ребенка.

Выявленные результаты и корреляционные связи послужили основанием для создания математической

модели определения вероятностного прогноза, т.е., уровня СФ детей в постприступный период. В результате анализа совокупности клинических и биологических данных была получена математическая модель порядковой логистической регрессии [9], по которой

Таблица 1

Описательная статистика результатов определения иммунологических показателей в группах детей с разным уровнем социального функционирования на психотическом этапе, а также в группе здорового контроля

Показатели	Активность ЛЭ, нмоль/мин·л	Активность α1-ПИ, ИЕ/мл	аАТ к S100B, е.о.п	аАТ к ОБМ, е.о.п	УАИС
1-я группа (n = 17)					
М ± SD	233,0 ± 15,38 *	41,57 ± 8,75 **	0,64 ± 0,07	0,66 ± 0,08	1,82 ± 0,53 *
95% ДИ	225,1—240,9	37,1—46,1	0,66—0,68	0,62—0,69	1,55—2,09
Минимум	207,9	25,5	0,55	0,55	1,00
Максимум	264,1	57,5	0,77	0,80	3,00
2-я группа (n = 14)					
М ± SD	260,56 ± 24,09 **	39,11 ± 7,55 *	0,61 ± 0,07	0,63 ± 0,09	3,50 ± 1,02 **
95% ДИ	246,6—274,5	34,7—43,5	0,58—0,66	0,6—0,7	2,9—4,1
Минимум	211,7	25,3	0,55	0,54	1,00
Максимум	306,7	49,7	0,77	0,83	5,00
3-я группа (n = 23)					
М ± SD	249,24 ± 30,88 *	39,67 ± 9,18 *	0,72 ± 0,14	0,80 ± 0,13 *	4,43 ± 1,38 **
95% ДИ	235,9—263,0	35,7—43,6	0,66—0,78	0,75—0,84	3,8—5,5
Минимум	205,2	23,0	0,52	0,55	1,00
Максимум	305,2	50,6	1,09	1,02	6,00
Контроль (n = 20)					
М ± SD	200,1 ± 20,2	30,0 ± 5,1	0,61 ± 0,05	0,62 ± 0,08	1,0 ± 0,0
95% ДИ	191,2—212,3	28,2—33,3	0,57—0,63	0,58—0,68	1,0—1,0
Минимум	180,0	24,2	0,55	0,58	1,0
Максимум	220,2	37,0	0,75	0,77	1,0
p	$p^{1,2,3} = 0,006$ $p^{2,1} = 0,015$	$p^{1,2,3} = 0,66$	$p^{1,2,3} = 0,57$	$p^{1,2,3} = 0,028$ $p^{3,1} = 0,001$ $p^{3,2} = 0,002$	$p^{1,2,3} = 0,0001$ $p^{2,1} < 0,001$ $p^{3,1} < 0,001$ $p^{3,2} = 0,047$

Примечание: статистически значимые различия с контролем: * – $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$.

Таблица 2

Корреляционная матрица связей между иммунологическими показателями крови у пациентов с эндогенными психозами и уровнем постприступного социального функционирования

	Уровень СФ	УАИС	Активность ЛЭ, нмоль/мин·л	Активность α1-ПИ, ИЕ/мл	аАТ к S100B, е.о.п	аАТ к ОБМ, е.о.п
Уровень СФ	1					
УАИС	0,720 *	1				
Активность ЛЭ, нмоль/мин·л	0,235	0,380	1			
Активность α1-ПИ, ИЕ/мл	–0,090	0,029	–0,059	1		
аАТ к S100B, е.о.п	0,343	0,408	–0,103	0,143	1	
аАТ к ОБМ, е.о.п	0,478 *	0,497 *	–0,152	0,020	0,692 *	1

Примечание: статистически значимые ($p < 0,05$) корреляции обозначены *.

может быть вычислена вероятность принадлежности пациента к одному из трёх уровней СФ:

$$p_c = \frac{1}{1 + e^{(S_i - \alpha_j)}} \quad (1),$$

где p_c – вероятность принадлежности пациента к c -му уровню СФ ($c=1, 2, 3$), а именно: p_1 – 1-я группа (с умеренными затруднениями СФ), p_2 – 2-я группа (с сильно выраженными нарушениями СФ), p_3 – 3-я группа (с грубыми нарушениями СФ); e – основание натурального логарифма; S_i – линейный предиктор (дискриминант), равный

$$S_i = 12,0 \times \text{ОБМ}_i - 0,1 \times \alpha 1 - \text{ПИ}_i + [\text{АИС}]_k;$$

числа 12,02 и $-0,1$ – коэффициенты при показателях уровня антител к ОБМ и активности $\alpha 1$ -ПИ соответственно; i – идентификационный номер пациента; $[\text{АИС}]_k$ – коэффициенты для k -го УАИС (1, 2, 3, 4, 5 и 6); α_j – пороги отсечения ($j = 1, 2$), которые разделяют общую выборку на две части $\alpha 1 = 5,14$, $\alpha 2 = 7,85$. Оценка коэффициентов порядковой логистической регрессии при изучаемых иммунных показателях приведена в **табл. 3**.

Исходя из представленных в **табл. 3** коэффициентов регрессии, можно сделать заключение, что чем ниже активность $\alpha 1$ -ПИ и выше уровень антител к ОБМ на этапе психотического приступа, тем хуже прогноз дальнейшего постприступного функционирования ребенка.

Результаты, полученные при сравнении уровня СФ, определяемого клиническим методом, с таковыми, рассчитанными на основе разработанной модели, соответствовали уровню статистической значимости критерия χ^2 Пирсона с 3 степенями свободы при $p < 0,05$. Это свидетельствует о том, что модель хорошо описывает наблюдаемые экспериментальные данные. Результаты проверки адекватности модели экспериментальным данным приведены в **табл. 4**.

В **табл. 5** приведены результаты прогноза типа СФ, вычисленного на основе разработанной модели (1). Из этой таблицы видно, что в целом подобранная математическая модель обладает хорошей прогностической эффективностью (81%).

Таким образом, полученная математическая модель, связывающая вероятность уровня СФ, адекватно описывает экспериментальные данные и может быть исполь-

Таблица 3

Числовые коэффициенты для модели порядковой логистической регрессии (1)

Уровень СФ	Показатели	Коэффициент
	аАТ к ОБМ	12,017
	Активность $\alpha 1$ -ПИ	-0,100
УАИС	1	0
	2	-0,688
	3	4,629
	4	3,197
	5	5,545
	6	18,008
	$\alpha 1$	5,140
	$\alpha 2$	7,850

Таблица 4

Результаты проверки адекватности регрессионной модели полученным данным

	$ll(\text{null})$	$ll(\text{model})$	LR χ^2 (7)	PR $> \chi^2$
Модель	-58,18	-29,43	57,49	<0,001

Таблица 5

Точность прогноза уровня СФ пациентов на основе модели 1

Наблюдение	Уровень СФ			Всего	Точность прогноза
	1-й уровень	2-й уровень	3-й уровень		
1-я группа ($n=17$)	16	1	0	17	0,94
2-я группа ($n=14$)	1	10	3	14	0,71
3-я группа ($n=23$)	0	5	18	23	0,78
Всего ($n=54$)				54	0,81

зована для прогнозирования уровня СФ пациента по его индивидуальным иммунологическим показателям крови.

Обсуждение

Вопрос прогноза социального функционирования детей в постприступном периоде чрезвычайно важен в связи с тем, что эндогенные психические заболевания сопровождают пациента всю жизнь, и лишь в небольшом проценте случаев наблюдается их относительная или практически полная компенсация [10].

По данным литературы, для прогноза СФ детей, перенесших психотический приступ, используются нейропсихологические пробы (на реципрокную координацию, праксис позы, динамический праксис, пробы Хэда, пробы на предметный гнозис, зрительно-пространственный гнозис, акустический гнозис и слухомоторную координацию), направленные на выявление отклонений высших психических функций, однако, результаты такого тестирования не всегда соответствуют уровню наблюдаемого СФ [11, 12].

В ряде случаев для прогноза дальнейшего СФ ребенка имеют значение отдельные клинические признаки, например, отсутствие навыков речи до пятилетнего возраста, или общая оценка выраженности психопатологической симптоматики пациентов по различным психометрическим шкалам (PANSS, PEP, LDPS-CA и др) [13, 14]. Однако показано, что фенотипически сходные клинические состояния могут иметь различные исходы в плане дальнейшего СФ, а оценка состояния пациентов по психометрическим шкалам зачастую не отражает глубины поражения мозга и, соответственно, не может служить адекватным предиктором исхода психоза.

В настоящем исследовании предпринята попытка оценки прогноза социального функционирования детей на основе определения иммунологических показателей крови. Показано, что ряд показателей, а именно активность ЛЭ, $\alpha 1$ -ПИ и уровень антител к нейроантигенам определенным образом связаны с уровнем постприступного СФ пациентов.

Разработана регрессионная модель, связывающая уровень СФ ребенка с уровнем активации его иммунной системы в приступе, однако вклад различных иммунологических показателей в вероятностный прогноз уровня СФ оказался различным. Согласно модели, наиболее значимыми показателями в плане прогноза СФ оказались активность $\alpha 1$ -ПИ и уровень аутоантител к основному белку миелина. Снижение активности $\alpha 1$ -ПИ и присоединение аутоиммунного компонента к ОБМ в приступе определяет вероятность принадлежности пациента к более низкому уровню СФ, отражая, вероятно, качественные изменения патофизиологических процессов при генерализации иммунного ответа.

Таким образом, полученные результаты не только подтверждают роль иммунной системы и, в первую очередь, воспаления, в патогенезе эндогенных психо-

зов детского возраста [4, 15], но также позволяют использовать изучаемые иммунологические показатели в качестве биологических предикторов, определяющих особенности функционирования пациентов в постприступный период.

В последние десятилетия изучение роли (нейро)воспаления при эндогенных психозах является объектом пристального внимания биологов. Действие любого провоспалительного фактора через активацию рецепторов врожденного иммунитета, локализованных на иммунокомпетентных клетках, вызывает запуск каскада сигнальных реакций, сопровождающихся активацией иммунных клеток в мозге и в кровяном русле, синтезом провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода и азота, с дальнейшей миграцией иммунных клеток в мозг. Активация нейровоспаления в мозге при расстройствах аутистического и шизофренического спектра подтверждена многочисленными исследованиями [4, 16].

Известно также, что нейровоспаление ассоциировано с развитием системного воспалительного ответа, сопровождающегося повышением различных медиаторов воспаления, в частности, острофазных белков в крови пациентов [17].

$\alpha 1$ -протеиназный ингибитор – белок острой фазы воспаления из семейства серпинов, в основном продуцируемый клетками печени, а также моноцитами крови, макрофагами, легочными альвеолярными клетками, эпителием кишечника и роговицы. Результаты модельных экспериментов свидетельствуют, что $\alpha 1$ -ПИ проявляет противовоспалительную и иммунорегуляторную активность, способствуя переключению с провоспалительных на противовоспалительные пути. Показано ингибирующее влияние этого белка на функции нейтрофилов: выработку супероксида, адгезию, хемотаксис, а также высвобождение хемокинов (IL-8, TNF- α и IL-1 β) [18]. Основной функцией $\alpha 1$ -ПИ является защита организма от повреждения неспецифическими протеолитическими ферментами нейтрофилов, и особенно лейкоцитарной эластазой [19]. Эта высокоактивная сериновая протеаза с широкой субстратной специфичностью содержится в азурофильных гранулах нейтрофилов и расщепляет основное вещество, эластиновые и коллагеновые волокна сосудистых базальных мембран и соединительной ткани, а также белки плазмы крови, способствуя проникновению нейтрофилов в очаг повреждения [20].

Поскольку $\alpha 1$ -ПИ является острофазным белком, его уровень может рассматриваться в качестве индикатора интенсивности воспалительной реакции, что подтверждается корреляционными связями этого белка с уровнем некоторых провоспалительных цитокинов [21].

Роль циркулирующих аутоантител к нейроантигенам в патогенезе эндогенных психозов определяется их возможным проникновением в ткань мозга, связыванием с соответствующими белками-мишенями с под-

держанием вторичных метаболических нарушений, когнитивных и поведенческих расстройств, что подтверждено многочисленными клиническими и экспериментальными исследованиями [22, 23]. Иммунный статус, определяемый низкой активностью $\alpha 1$ -ПИ и высоким уровнем аутоиммунных антител к нейроантигенам, свидетельствует о генерализации иммунного ответа, ассоциированного с большей тяжестью повреждения мозга.

В целом, в соответствии с данными научной литературы последних лет, наблюдается новый вектор, связанный с исследованием континуума расстройств, для которых характерна активация воспалительных реакций с постепенным присоединением аутоиммунного компонента, что связано, предположительно, с определенной генетической предрасположенностью [24]. Что касается заболеваний мозга, то генетическими исследованиями показано, что среди факторов риска значительное место занимают гены иммунной системы [25].

Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что уровень активации иммунной системы на этапе психотического приступа связан с уровнем постприступного социального функционирования пациента, отражая тяжесть повреждения мозга. Связь изучаемых иммунологических показателей с уровнем социального функционирования описывается математической моделью порядковой логистической регрессии. Согласно этой модели, наибольший вклад в вероятностный прогноз постприступного СФ вносят активность $\alpha 1$ -ПИ и уровень аутоантител к основному белку миелина. Полученная математическая модель обладает хорошей прогностической значимостью (81%) и может использоваться в клинической практике для оптимизации терапии и выбора оптимального маршрута сопровождения пациента.

Список литературы

1. Психозы в детском возрасте. Режим доступа: <https://www.psyportal.net/17698/psihozyi-v-detskom-vozzraste/> Дата обращения: 05.09.2022
2. Шизофрения (детский и подростковый возраст). Клинические рекомендации. Российское общество психиатров, 2019. Режим доступа: www.psychiatr.ru Дата обращения: 05.09.2022
3. Erol A., Keleş Ünal E., Eylem Tuğ Aydin E., Mete L. Predictors of social functioning in schizophrenia. *Türk psikiyatri dergisi [Turkish journal of psychiatry]*. 2009; 20(4): 313–321.
4. Ключник Т.П., Андросова Л.В., Симашкова Н.В., Зозуля С.А., Отман И.Н., Шушпанова О.В., Брусков О.С. Клинико-лабораторная диагностика расстройств аутистического спектра у детей. *Лабораторная служба*. 2016; 5(2): 22–27. DOI: 10.17116/labs20165222-27
5. Morosini P.L., Magliano L., Brambilla L., Ugolini S., Pioli R. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr. Scand.* 2000; 101(4): 323–329.
6. Доценко В.Л., Нешкова Е.А., Яровая Г.А. Выявление лейкоцитарной эластазы человека из комплекса с плазменным $\alpha 1$ -

протеиназным ингибитором по её энзиматической активности с синтетическим субстратом. *Вопросы медицинской химии*. 1994; 40(3): 20–25.

7. Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. Унифицированный метод определения активности $\alpha 1$ -антитрипсина и $\alpha 2$ -макроглобулина активности в сыворотке крови человека (плазмы). *Вопросы медицинской химии*. 1979; 25(4): 494–499.
8. Ключник Т.П., Сиряченко Т.М., Брусков О.С., Сарманова З.В., Отман И.Н., Дупин А.М., Соколов Р.Е. Динамика содержания антител к нейроантигенам в сыворотке крови больных шизофренией в процессе терапии. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2008; 108(8): 61–64.
9. McCullagh P. Regression models for ordinal data. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*. 1980; 42(2): 109–142. JSTOR. Available at: <http://www.jstor.org/stable/2984952>. Retrieved: 05.09.2022
10. Мазаева Н.А., Шмакова О.П., Андреева О.О. Катамнез детской шизофрении (клинический и социальный аспекты) *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2012; 112(7): 20–27.
11. Лурья А.Р. *Основы нейропсихологии: учебное пособие для студентов учреждений высшего профессионального образования*. М.: Издательский центр «Академия», 2013. 384 с.
12. Ахутин Т.В. *Методы нейропсихологического обследования детей 6–9 лет*. М.: В. Секачев, 2016. 260 с.
13. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1987; 13(2): 261–276. DOI: 10.1093/schbul/13.2.261
14. Schopler E., Lansing M.D., Reichler R.J., Marcus L.M. Psychoeducational profile third edition (PEP-3). 2004. *Pro-ed, USA*.
15. Falcone T., Carlton E., Lee C., Janigro M., Fazio V., Forcen F.E., Franco K., Janigro D. Does systemic inflammation play a role in pediatric psychosis? *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses*. 2015; 9(2): 65–78. DOI: 10.3371/CSRP.FACA.030813
16. Matta S.M., Hill-Yardin E.L., Crack P.J. The influence of neuroinflammation in Autism Spectrum Disorder. *Brain Behav. Immun.* 2019; 79: 75–90. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.04.037
17. Beers D.R., Zhao W., Neal D.W., Thonhoff J.R., Thome A.D., Faridar A., Wen S., Wang J., Appel S.H. Elevated acute phase proteins reflect peripheral inflammation and disease severity in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Scientific reports*. 2020; 10(1): 15295. DOI: 10.1038/s41598-020-72247-5
18. Janciauskiene S., Wrenger S., Welte T. *Immunoregulatory properties of acute phase proteins — specific focus on $\alpha 1$ -antitrypsin*. London: IntechOpen: 2013. DOI: 10.5772/56393
19. Князькова Л.Г., Ломиворотов В.В., Сергеев С.А., Могутнова Т.А., Субботовская А.И., Козырева В.С. Протеазно-ингибиторный дисбаланс и маркеры воспаления при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2012; 5(1): 84–87.
20. Rossi B., Constantin G., Zenaro E. The emerging role of neutrophils in neurodegeneration. *Immunobiology*. 2020; 225(1): 151865. DOI: 10.1016/j.imbio.2019.10.014
21. Guttman O., Baranovski B.M., Schuster R., Kaner Z., Freixo-Lima G.S., Bahar N., Kalay N., Mizrahi M.I., Brami I., Ochayon D.E., Lewis E.C. Acute-phase protein $\alpha 1$ -anti-trypsin: diverting injurious innate and adaptive immune responses from non-authentic threats. *Clin. Exp. Immunol.* 2015; 179(2): 161–172. DOI: 10.1111/cei.12476
22. Mader S, Brimberg L, Diamond B. The role of brain-reactive autoantibodies in brain pathology and cognitive impairment. *Front Immunol.* 2017; 11(8): 1101. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01101
23. Ключник Т.П., Краснолобова С.А., Сарманова З.В., Шербакова И.В., Морозов С.Г., Грибова И.Е. Влияние антител к фактору роста нервов и сывороточному альбумину на развитие и поведенческие реакции мышей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2004; 137(7): 98–106.
24. El-Shehiny E.M., Zahran E.S., Shoeb, S.A., Habib E.S. Bridging autoinflammatory and autoimmune diseases. *Egypt. J. Intern. Med.* 2021; 33: 11 DOI: 10.1186/s43162-021-00040-5
25. Birnbaum R., Weinberger D.R. a genetics perspective on the role of the (neuro)immune system in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2020; 217: 105–113. DOI: 10.1016/j.schres.2019.02.005

References

1. [Psychosis in childhood]. Available at: <https://www.psyportal.net/17698/psihozyi-v-detskom-vozzraste/> Retrieved: 05.09.2022 (in Russian)
2. [Schizophrenia (childhood and adolescence). Clinical guidelines]. Russian Society of Psychiatrists, 2019. Available at: www.psychiatr.ru Retrieved: 05.09.2022 (in Russian)
3. Erol A., Keleş Ünal E., Eylem Tunç Aydın E., Mete L. Predictors of social functioning in schizophrenia. *Türk psikiyatri dergisi [Turkish journal of psychiatry]*. 2009; 20(4): 313–321.
4. Klyushnik T.P., Androsova L.V., Simashkova NV, Zozulya S.A., Otman I.N., Shushpanova O.V., Brusov O.S. [Clinical and laboratory diagnosis of autism spectrum disorders in children]. *Laboratornaya sluzhba [Laboratory Service]*. 2016; 5(2): 22–27. DOI: 10.17116/labs20165222-27 (in Russian)
5. Morosini P.L., Magliano L., Brambilla L., Ugolini S., Pioli R. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr. Scand.* 2000; 101(4): 323–329.
6. Dotsenko V.L., Neshkova E.A., Yarovaya G.A. [Identification of human leukocyte elastase from a complex with a plasma α 1-proteinase inhibitor by its enzymatic activity with a synthetic substrate]. *Voprosy medicinskoj himii [Questions of medical chemistry]*. 1994; 40(3): 20–25. (in Russian)
7. Nartikova V.F., Pashkina T.S. [Unified method for determining the activity of α 1-antitrypsin and α 2-macroglobulin activity in human blood serum (plasma)]. *Voprosy medicinskoj himii [Questions of medical chemistry]*. 1979; 25(4): 494–499. (in Russian)
8. Klyushnik T.P., Siryachenko T.M., Brusov O.S., Sarmanova Z.V., Otman I.N., Dupin A.M., Sokolov P.E. [Dynamics of the content of antibodies to neuroantigens in the blood serum of patients with schizophrenia during therapy]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S.Korsakova [S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2008; 108(8): 61–64. (in Russian)
9. McCullagh P. Regression models for ordinal data. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*. 1980; 42(2): 109–142. *JSTOR*. Available at: <http://www.jstor.org/stable/2984952>. Retrieved: 05.09.2022
10. Mazaeva N.A., Shmakova O.P., Andreeva O.O. [Follow-up of childhood schizophrenia (clinical and social aspects)]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S.Korsakova [S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2012; 112(7): 20–27. (in Russian)
11. Luria A.R. [Fundamentals of neuropsychology: a textbook for students of institutions of higher professional education]. Moscow: Publishing Center “Academy”, 2013. 384 p. (in Russian)
12. Akhutina T.V. [Methods of neuropsychological examination of children aged 6-9 years]. Moscow: V. Sekachev, 2016. 260 p. (in Russian)
13. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1987; 13(2): 261–276. DOI: 10.1093/schbul/13.2.261
14. Schopler E., Lansing M.D., Reichler R.J., Marcus L.M. Psychoeducational profile third edition (PEP-3). 2004. *Pro-ed, USA*.
15. Falcone T., Carlton E., Lee C., Janigro M., Fazio V., Forcen F.E., Franco K., Janigro D. Does systemic inflammation play a role in pediatric psychosis? *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses*. 2015; 9(2): 65–78. DOI: 10.3371/CSRP.FACA.030813
16. Matta S.M., Hill-Yardin E.L., Crack P.J. The influence of neuroinflammation in Autism Spectrum Disorder. *Brain Behav. Immun.* 2019; 79: 75–90. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.04.037
17. Beers D.R., Zhao W., Neal D.W., Thonhoff J.R., Thome A.D., Faridar A., Wen S., Wang J., Appel S.H. Elevated acute phase proteins reflect peripheral inflammation and disease severity in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Scientific reports*. 2020; 10(1): 15295. DOI: 10.1038/s41598-020-72247-5
18. Janciauskiene S., Wrenger S., Welte T. *Immunoregulatory properties of acute phase proteins — specific focus on α 1-antitrypsin*. London: IntechOpen: 2013. DOI: 10.5772/56393
19. Kniaz'kova L.G., Lomivorotov V.V., Sergeev S.A., Mogutnova T.A., Subbotovskaia A.I., Kozyreva V.S. [Protease-inhibitory imbalance and inflammatory markers in cardiac surgery under artificial circulation]. *Cardiologia i serdechno-sosudistaya khirurgiya [The Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery]*. 2012; 5(1): 84–87. (in Russian)
20. Rossi B., Constantin G., Zenaro E. The emerging role of neutrophils in neurodegeneration. *Immunobiology*. 2020; 225(1): 151865. DOI: 10.1016/j.imbio.2019.10.014
21. Guttman O., Baranovski B.M., Schuster R., Kaner Z., Freixo-Lima G.S., Bahar N., Kalay N., Mizrahi M.I., Bami I., Ochayon D.E., Lewis E.C. Acute-phase protein α 1-anti-trypsin: diverting injurious innate and adaptive immune responses from non-audient threats. *Clin. Exp. Immunol.* 2015; 179(2): 161–172. DOI: 10.1111/cei.12476
22. Mader S, Brimberg L, Diamond B. The role of brain-reactive auto-antibodies in brain pathology and cognitive impairment. *Front Immunol.* 2017; 11(8): 1101. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01101
23. Klyushnik T.P., Krasnolobova S.A., Sarmanova Z.V., Shcherbakova I.V., Morozov S.G., Gribova I.E. [The effect of antibodies to nerve growth factor and serum albumin on the development and behavioral responses of mice]. *Byulleten' ehksperimental'noi biologii i meditsiny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]*. 2004; 137 (7): 98–106. (in Russian)
24. El-Shebiny E.M., Zahran E.S., Shoenib, S.A., Habib E.S. Bridging autoinflammatory and autoimmune diseases. *Egypt. J. Intern. Med.* 2021; 33: 11 DOI: 10.1186/s43162-021-00040-5
25. Birnbaum R., Weinberger D.R. a genetics perspective on the role of the (neuro)immune system in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2020; 217: 105–113. DOI: 10.1016/j.schres.2019.02.005

Сведения об авторах:

Зозуля Светлана Александровна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нейрориммунологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья»; <https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>

Никитина Светлана Геннадьевна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отдела детской психиатрии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья»; <https://orcid.org/0000-0002-7775-1692>

Симонов Анатолий Никифорович — кандидат биологических наук, руководитель лаборатории доказательной медицины и биостатистики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья»; <https://orcid.org/0000-0003-0564-932X>

Симашикова Наталья Валентиновна — профессор, доктор медицинских наук, руководитель отдела детской психиатрии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья»; <https://orcid.org/0000-0002-8809-3429>

Клюшник Татьяна Павловна — профессор, доктор медицинских наук, директор, руководитель лаборатории нейрориммунологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья»; <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>