

Белок S100B в крови детей с расстройствами аутистического спектра

© Т.Ф. ГОЛУБОВА¹, Л.А. ЦУКУРОВА¹, Л.А. КОРСУНСКАЯ², Р.Р. ОСИПЯН³, С.В. ВЛАСЕНКО^{1, 4},
Е.А. САВЧУК²

¹ГБУЗРК «Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации», Евпатория, Россия;

²ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Симферополь, Россия;

³ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, Россия;

⁴ФГБУ «Евпаторийский военный детский клинический санаторий им. Е.П. Глинки» Минобороны России, Евпатория, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка содержания белка S100B в плазме крови у детей с расстройствами аутистического спектра (РАС). **Материал и методы.** Обследованы 45 детей с РАС (F84 по МКБ-10) в возрасте от 6 до 15 лет. Контрольную группу составили 25 здоровых детей. Обследование включало подробный сбор анамнеза, осмотр специалистами, оценку тяжести заболевания с помощью детской рейтинговой шкалы аутизма (CARS), определение содержания в крови глиального белка S100B.

Результаты и заключение. Содержание белка S100B у детей с аутизмом было достоверно выше, чем у детей контрольной группы. Уровень S100B у детей с РАС, имеющих аномалии развития структур головного мозга (по данным МРТ), был достоверно выше в сравнении с таковым в группе детей без признаков нарушения структур головного мозга. При тяжелом течении РАС показатели S100B были высокими, а при средней степени тяжести расстройств наблюдали отличие от показателей в контрольной группе. У большинства детей с РАС имеются признаки напряженно функционирующих нейропротективных механизмов, а у детей с аномалиями развития структур головного мозга — признаки гипоксически-ишемического поражения головного мозга.

Ключевые слова: аутизм, дети, шкала CARS (детская рейтинговая шкала аутизма), белок S100B, нарушение гематоэнцефалического барьера.

Информация об авторах:

Голубова Т.Ф. — <https://orcid.org/0000-0002-2236-1988>; e-mail: golubovاتف@mail.ru
Цукурова Л.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0601-584X>; e-mail: laraneuro@mail.ru
Корсунская Л.Л. — <https://orcid.org/0000-0003-0958-130>; e-mail: neurocrimea@mail.ru
Власенко С.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1417-1164>; e-mail: vlasenko65@rambler.ru
Осипян Р.Р. — <https://orcid.org/0000-0001-6235-3117>; e-mail: ripsime.osipyan@list.ru
Власенко С.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1417-1164>; e-mail: vlasenko65@rambler.ru
Савчук Е.А. — <https://orcid.org/0000-0003-4519-7575>; e-mail: elena_savchuk12@mail.ru

Как цитировать:

Голубова Т.Ф., Цукурова Л.А., Корсунская Л.Л., Осипян Р.Р., Власенко С.В., Савчук Е.А. Белок S100B в крови детей с расстройствами аутистического спектра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(12):76-83. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911912176>

S100B protein in the blood of children with autism spectrum disorders

© T.F. GOLUBOVA¹, L.A. TSUKUROVA¹, L.L. KORSUNSKAYA², R.R. OSIPYAN³, S.V. VLASENKO^{1, 4}, E.A. SAVCHUK²

¹Research Institute of Children's Balneology, Physiotherapy and Medical Rehabilitation, Yevpatoria, Russia;

²Vernadsky Crimean Federal University, Georgievsky Medical Academy, Simferopol, Russia;

³Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

⁴Glinka «Yevpatoria Military Children's Clinical Sanatorium» of the Ministry of Defense of the Russia, Yevpatoria, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the plasma content of S100B protein in children with autism spectrum disorders (ASD).

Material and methods. Forty-five children with autism (item F84 of ICD-10), aged from 6 to 15 years, were examined. The control group (KG) consisted of 25 healthy children. The study included examination by specialists, an assessment of the severity of the disease using the Children's Rating Scale of Autism scale (CARS), evaluation of S100B in blood serum.

Автор, ответственный за переписку: Голубова Татьяна Федоровна — e-mail: golubovاتف@mail.ru

Corresponding author: Golubova T.F. — e-mail: golubovاتف@mail.ru

Results. The content of S100B in children with autism was significantly higher in comparison with KG. The level of S100B in children with ASD with abnormal development of brain structures (MRI) was significantly higher compared with KG and a group of children without signs of disturbance of brain structures. S100B levels were higher in children with severe ASD, and differed from controls in children with moderate ASD.

Conclusions. The majority of children with ASD show signs of stress of neuroprotective mechanisms, and children with anomalies of brain structures have signs of hypoxia of the brain and damage of the blood-brain barrier.

Keywords: autism, children, Children's Rating Scale of Autism (CARS), S100B protein, disturbance of the blood-brain barrier.

Information about authors:

Golubova T.F. — <https://orcid.org/0000-0002-2236-1988>; e-mail: golubovattf@mail.ru
Tsukurova L.A. — <https://orcid.org/0000-0002-0601-584X>; e-mail: laranero@mail.ru
Korsunskaya L.L. — <https://orcid.org/0000-0003-0958-130>; e-mail: neurocrimea@mail.ru
Osipyan R.R. — <https://orcid.org/0000-0001-6235-3117>; e-mail: ripsime.osipyan@list.ru
Vlasenko S.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1417-1164>; e-mail: vlasenko65@rambler.ru
Savchuk E.A. — <https://orcid.org/0000-0003-4519-7575>; e-mail: elena_savchuk12@mail.ru

To cite this article:

Golubova TF, Tsukurova LA, Korsunskaya LL, Osipyan RR, Vlasenko SV, Savchuk EA. S100B protein in the blood of children with autism spectrum disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(12):76-83. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911912176>

За последние десятилетия детская психиатрия претерпела значительные изменения благодаря успехам нейробиологии и развитию генетических исследований, существенно изменившим представления о природе психических заболеваний.

Получено большое количество доказательств значения генетических факторов в генезе одного из распространенных в последние годы психических заболеваний у детей — аутизма. Аутистические расстройства рассматриваются как нарушение нейроразвития, что подтверждается нейрофизиологическими (наличие нарушений биоэлектрической активности клеток головного мозга), нейровизуализационными (наличие структурных нарушений мозжечка, височной доли, изменения объема белого и серого вещества), биохимическими и иммунологическими исследованиями [1, 2]. При этом ряд исследователей [3–6] подчеркивают, что при аутистических расстройствах дисфункция мозга возникает на нескольких уровнях.

Есть основания предполагать, что определяющим фактором нарушения развития при расстройствах аутистического спектра (РАС) является поражение центральной нервной системы (ЦНС), происходящее на ранних сроках беременности, а другие патофизиологические процессы определяются целым рядом факторов, в том числе общей генетической предрасположенностью.

В настоящее время диагностика церебральной патологии у детей базируется на большом количестве подходов и методов, включая изучение акушерского и гинекологического анамнеза у матери, наблюдение за течением беременности и родами, неврологическое обследование ребенка, оценку биохимических показателей, и применении таких методов обследования, как нейросонография, доплерография, компьютерная и магнитно-резонансная томография, электроэнцефалография, электромиография и др. [7, 8]. Все большее значение придается поиску биохимических маркеров повреждения нервной системы, в том числе в области нейроспецифических белков. Речь идет о нейронспецифической энolahе (NSE), глияльном фибриллярном кислом протеине (GFAP), основном белке миелина (MBP) и белке S100 [9–11].

Белок S100 относится к мультигенному семейству низкомолекулярных гомо- и гетеродимерных Ca^{2+} -связывающих белков. В ЦНС имеется более 20 представителей этого семейства, однако доминирующее положение занимает димер S100B, который в основном синтезируется астроцитами и клетками микроглии, а затем транспортируется в нейроны. Протеин S100 участвует в регуляции большинства клеточных процессов, которые связаны с обеспечением механизмов восприятия и интеграции поступающей в нервную систему информации. Он обладает нейротрофной активностью по отношению к нейронам (стимулирует рост аксонов и дендритов, ганглиев дорсальных корешков спинного мозга, мезэнцефальных серотонинергических нейронов), морфогенной активностью по отношению к астроцитам (стимулирует пролиферацию и изменение формы глияльных клеток) [12]. Также S100 модулирует специфическую связывающую активность рецепторов ацетилхолина, γ -аминомасляной кислоты, норадреналина, дофамина и серотонина. Кроме того, он участвует в реализации генетических программ апоптоза и антиапоптозной защиты, а также совместно с GFAP является основным компонентом репаративных процессов, протекающих в мозге после различного рода повреждений. Таким образом, S100 функционирует в ЦНС как нейротрофный фактор, влияющий на формирование мозга, пролиферацию глияльных клеток и созревание нейронов [13–15].

Белок S100 был впервые выявлен в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) у пациента с рассеянным склерозом в стадии обострения. В дальнейшем он определялся в повышенном количестве у пациентов с другими повреждениями мозга (внутричерепные опухоли, острый энцефаломиелит и др.). Накопленные результаты многочисленных исследований отечественных и зарубежных авторов по определению содержания белка S100 при церебральной ишемии позволили использовать его в качестве маркера и прогностического критерия повреждения головного мозга [12, 16]. Исследования показали, что белок S100B в нормальной концентрации оказывает ней-

ропротективное действие, а при повышении концентрации реализует нейродегенеративное или проапоптотическое действие [17, 18].

Многие исследователи отмечали повышение уровня S100 в плазме крови при депрессии и тревоге, болезни Альцгеймера, инсульте [19, 20]. Накоплено много данных в определении уровня протеина S100 у детей. Так, в сыворотке крови у новорожденных детей с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС выявлена достоверная корреляционная связь между тяжестью поражения мозга и высоким содержанием данного белка [7, 21]. Динамика концентрации S100B при тяжелых поражениях ЦНС у новорожденных в 1-ю неделю жизни позволяет прогнозировать исход заболевания и корректировать терапию [22]. Установлено также, что при нарастании степени тяжести неврологического дефицита у детей первых 9 мес ведущим компонентом нервной ткани головного мозга, реагирующим на гипоксию, явилась реакция микроглии, поражением которого обусловлен рост S100B [23]. Данные, полученные при обследовании недоношенных детей с перинатальным гипоксическим поражением головного мозга, показали, что в раннем неонатальном периоде при церебральной ишемии 3-й степени показатели S100 в сыворотке крови были достоверно выше, чем при церебральной ишемии 2-й степени, что связывают с изменением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [24]. Исследования подростков, перенесших гипоксически-ишемическую энцефалопатию в анамнезе, показали, что у них активируются процессы перекисного окисления липидов, что вызывает повреждение астроглии с увеличением концентрации белка S100 в 1,6 раза [25].

В связи со сказанным выше большой интерес представляет изучение содержания белка S100B в плазме крови у детей с РАС.

Цель исследования — оценка содержания белка S100B в плазме крови у детей с РАС.

Материал и методы

Проведено одноцентровое нерандомизированное открытое контролируемое проспективное исследование в период с марта 2015 г. по декабрь 2017 г.

В условиях проведения реабилитационного санаторно-курортного лечения на базе специализированного психоневрологического отделения Евпаторийского военного детского клинического санатория им. Е.П. Глинка были обследованы 45 детей, 13 девочек и 32 мальчика с РАС (по МКБ-10 рубрика F84.0—F84.9), в возрасте от 6 до 15 лет (средний возраст $10,3 \pm 2,5$ года). Они составили основную группу (ОГ).

Критериями включения в исследование детей были установленный диагноз РАС и наличие инвалидности по данному заболеванию. Критерием невключения была коморбидная патология — эпилепсия (G40) с ремиссией менее 3 лет.

В контрольную группу (КГ) вошли 25 детей I и II групп здоровья, проходившие оздоровление на Евпаторийском курорте.

Во всех случаях было получено добровольное информированное согласие родителей ребенка на проведение исследования.

Провели комплексное обследование ОГ с подробным сбором анамнеза у матери ребенка с получением необходимых сведений из медицинской документации, осмот-

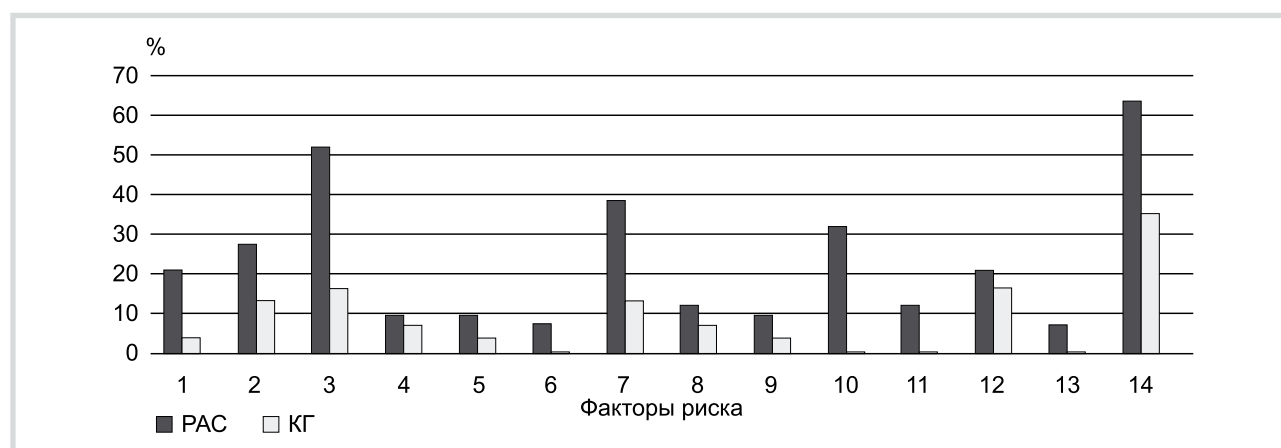


Рис. 1. Удельный вес основных факторов риска у детей ОГ и КГ.

1 — наличие аутизма, других форм РАС, шизофрении и других психозов, аффективных расстройств и других психических и поведенческих расстройств в семейном анамнезе; 2 — возраст матери старше 40 лет на период зачатия ребенка; 3 — возраст отца старше 40 лет на период зачатия ребенка; 4 — инфекционные заболевания во время беременности; 5 — угроза прерывания беременности в первые 20 нед гестации; 6 — зачатие с помощью экстракорпорального оплодотворения; 7 — признаки асфиксии во время родов (низкий балл по шкале Апгар), а также проведение реанимационных мероприятий после рождения; 8 — родовспомогательные операции (кесарево сечение); 9 — недоношенность (возраст гестации меньше 38 нед); 10 — врожденные пороки головного мозга; 11 — врожденные пороки других органов; 12 — табакокурение матери; 13 — прием в течение года до беременности и/или во время беременности препаратов вальпроевой кислоты, антидепрессантов, антибиотиков; 14 — проживание в больших городах и их пригородах.

Fig. 1. Proportion of major risk factors in children with ASD and KG.

1 — the presence of autism, other forms of ASD, schizophrenia and other psychoses, affective disorders and other mental and behavioral disorders in the family history; 2 — the age of the mother over 40 years for the period of conception of the child; 3 — the age of the father over 40 years for the period of conception of the child; 4 — infectious diseases during pregnancy; 5 — the risk of abortion in the first 20 weeks of gestation; 6 — conception by in vitro fertilization; 7 — signs of asphyxia during childbirth (low Apgar score) and resuscitation actions after birth; 8 — obstetric operations (cesarean section); 9 — prematurity (gestation age is less than 38 weeks); 10 — congenital brain defects; 11 — congenital defects of other organs; 12 — smoking of the mother; 13 — taking valproic acid, antidepressants, antibiotics for a year before pregnancy and/or during pregnancy; 14 — living in large cities and their suburbs.

ASD — autism spectrum disorders; KG — control group of healthy children.

Таблица 1. Факторные нагрузки (факторы риска РАС) и уровень белка S100B изученной модели

Table 1. Factor loading (risk factors of autistic spectrum disorders) and the level of S100B

Показатель	Фактор 1	Фактор 2
Возраст	0,084017	0,707095*
Органическое поражение головного мозга	−0,827591*	−0,117931
Табакокурение	−0,034762	0,700382*
Гипоксия в родах	0,700993*	−0,080751
Психические заболевания у родственников	−0,124221	0,717228*
S100B	0,700865*	0,540615

Примечание. * — значимые факторные нагрузки (более 0,7).

Note. * — significant factor loads (more than 0.7).

ром детей психиатром, педиатром, неврологом, психологом, логопедом и использованием клинических, функциональных и лабораторных методов.

На каждого больного заполняли специальную карту, в которой отражали формальные сведения, а также данные анамнеза заболевания (изучение образа жизни и состояния здоровья родителей в течение 1 года перед зачатием, психические заболевания родственников, возраст родителей, течение беременности, родов, течение послеродового периода, психомоторное развитие ребенка), время начала заболевания и установления диагноза, особенности формирования клинических симптомов, предшествующая диагностика (психологическое обследование и МРТ).

Тяжесть заболевания оценивали с помощью детской рейтинговой шкалы аутизма (CARS) для детей с 2 лет. Сумма баллов от 30 до 37 (мягкая или умеренная степень аутизма) определена у 28 (62,2%) детей и 37–60 баллов (тяжелый аутизм) — у 17 (37,8%).

Биохимические исследования включали определение в сыворотке крови белка S100B с использованием иммуноферментного анализа набором CanAg S100 EIA FUJIREBIO («Diagnostics, Inc.», Швеция) для количественного определения S100B человека в сыворотке крови.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета программ Statistica v. 6.0 («StatSoft Inc.», США). Описание количественных признаков выполнено с помощью медианы (Me) с указанием интерквартильного интервала (Q1; Q3), где Q1 — 25-й перцентиль и Q3 — 75-й перцентиль, стандартного отклонения (σ). Сравнительный анализ количественных переменных произведен при помощи *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Исходя из задач исследования, наличие и степень влияния предполагаемых факторов на конечный результат, выраженный в изучаемом наборе переменных, оценивали по факторному дисперсионному анализу (ANOVA). В целях обнаружения скрытых общих факторов, объясняющих связи между наблюдаемыми признаками, проведен факторный анализ. Количество факторов определяли с помощью критерия Kaiser и критерия «каменистой осыпи» (scree-test). Для выделения факторов использовали метод главных компонент. После нахождения пространства общих факторов проводили вращение факторных нагрузок как с целью максимизации величин факторных нагрузок выделенных факторов, так и для достижения максимально «интерпретабельного» решения. Осуществляли вращение методами варимакс, биквартимакс, квартимакс, эквимакс, которые применяли как к исходным, так и к нормализованным факторам [26].

Результаты

По анамнестическим данным было установлено, что только у 4 (9%) детей диагноз РАС был установлен до 3 лет, у 8 (17,5%) — к 4 годам, у 16 (35,5%) — к 5, у 11 (24,5%) — к 6 и у 6 (13,5%) — к 7. Таким образом, в обследованной нами группе детей диагноз РАС был поставлен своевременно у 12 (26,7%) детей, что позволило своевременно начать лечебно-коррекционные мероприятия (своевременная диагностика до 4 лет), а у 33 (73,3%) детей диагноз был определен к 5–7 годам, что можно отнести к поздней диагностике.

Анализ наиболее значимых факторов риска, ассоциированных с аутизмом, показал, что их удельный вес в ОГ детей с РАС значительно выше, чем у здоровых детей КГ, а также что в большинстве случаев имелось сочетанное действие нескольких факторов (рис. 1).

Наибольший вес в развитии РАС имели следующие факторы: возраст отца и матери старше 40 лет на период зачатия ребенка — у 23 (51,1%) и 12 (26,6%) случаях соответственно; признаки гипоксически-ишемического повреждения головного мозга во время беременности и родов, о чем свидетельствовала низкая балльная оценка по шкале Апгар (ниже 6 баллов), и проведение реанимационных мероприятий (пребывание в отделении реанимации новорожденных) — 17 (37,7%); наличие пороков развития головного мозга (по данным МРТ, сделанных по месту жительства) — 14 (31,1%); табакокурение матери — у 9 (20%).

Большинство пациентов — 28 (62,2%) — проживали в больших городах или их пригородах. При разговоре с родителями детей исследуемой группы было установлено, что многие родственники имели расстройства экспрессивной речи, речевой артикуляции, у некоторых имелись тяжелые психические заболевания (шизофрения, биполярное расстройство, аутизм), часть родителей отмечали у родственников наличие депрессивных или аффективных состояний, эпилепсии — 9 (20%) случаев.

Представленность других факторов риска не столь высока, однако занимает значительное место в риске развития РАС. Так, инфекционные заболевания во время беременности (острые респираторные вирусные инфекции, бронхиты, пневмонии, обострение хронических заболеваний, таких как холецистит, пиелонефрит, синуситы, хламидиоз, носительство цитомегаловируса, герпетическая инфекция) присутствовали в анамнезе у 4 (8,8%) матерей. Угроза прерывания в первой половине беременности была в 4 (8,8%) случаях, дети с РАС, рожденные с помощью экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), отмечены в 3 (6,6%) случаях. Однако факт ЭКО тесно связан с неблагоприятным акушерским анамнезом, и проводится данная

Таблица 2. S100B в сыворотке крови у детей с аутизмом

Table 2. S100B in the blood of patients with autism

Показатель	S100B, пг/мл Me(Q1; Q3)	S100B, пг/мл (Min; Max)	σ (Std. dev.)
ОГ (n=45)	224,55 (184,33; 248,99) $p=0,005$	(111,15; 443,05)	71,75
MPT(+) (n=14)	279,62 (206,87; 339,58) $p=0,002$ $p_1=0,002$	(157,87; 443,05)	87,77
MPT(–) (n=31)	200,32 (166,11; 226,83) $p=0,21$	(111,15; 301,32)	45,07
Средняя степень (n=28)	209,87 (166,51; 241,02) $p=0,06$ $p_2=0,11$	(111,15; 368,49)	59,28
Тяжелая степень (n=17)	249,89 (200,89; 264,41) $p=0,003$	(157,87; 443,05)	82,88
КГ (n=25)	182,5 (156,34; 203,43)	(119,32; 252,34)	41,36

Примечание. p — достоверность различий в сравнении с КГ; p_1 — достоверность различий между группами MPT(+) и MPT(–), p_2 — достоверность различий между тяжелой и средней степенями тяжести аутизма; MPT(+) — на MPT имеются аномалии структур головного мозга; MPT(–) — на MPT отсутствуют признаки поражения структур головного мозга.

Note. p — reliability of differences in comparison with KG; p_1 — reliability of differences between groups of MRI(+) and MRI(–), p_2 — reliability of differences between severe and moderate severity of autism; MRI(+) — on MRI there are anomalies of brain structures; MRI(–) — on MRI there are no signs of damage to brain structures.

манипуляция, как правило, когда возраст матери достигает 35 лет и старше, поэтому, на наш взгляд, более важным является состояние здоровья матери и ее возраст на момент ЭКО. Родоразрешение кесаревым сечением было у 5 (11,1%) матерей, рождение ребенка при сроке гестации менее 38 нед выявлено у 4 (8,8%) детей, врожденные пороки развития органов, преимущественно сердца, мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта, были у 5 (11,1%) детей. Прием матерью в период, предшествующий зачатию, и во время беременности препаратов вальпроевой кислоты, антидепрессантов, антибиотиков имел место в 3 (6,6%) случаях, что нужно рассматривать в аспекте не только действия самих фармакологических средств, но и имевшейся у матери патологии, в связи с которой данные медикаменты применялись (аффективные состояния, депрессии, эпилепсия, среднетяжелое течение инфекционных и обострение хронических заболеваний).

При оценке среднего содержания белка S100B в сыворотке крови у детей ОГ отмечено его достоверное повышение в сравнении с таковым у детей КГ ($p=0,005$). У 14 (31%) детей с РАС показатели S100B были несколько выше или на верхней границе нормы в отличие от детей КГ, из них 9 (20%) имели аномалии структур головного мозга, у 5 (11%) нейровизуализационных признаков поражения головного мозга не было.

В целях выделения как можно меньшего количества скрытых общих факторов, которые точно описывают наблюдаемые связи между факторами риска РАС и белком S100B, нами проведен факторный анализ. Предварительно для отбора переменных для факторного анализа был проведен корреляционный анализ, что дало возможность выделить полный и безыбыточный набор признаков путем объединения сильно коррелирующих признаков.

Значимые факторы в модели исследовали с помощью критерия «каменистой осыпи» (scree-test) и критерия Kaiser, было выделено 2 наиболее значимых фактора в изучаемой модели. При анализе пространства общих факторов в целях как максимизации величин факторных нагрузок выделенных факторов, так и достижения максимально «ин-

терпретабельного» решения проводили вращение факторов методом биквартимакс в применении к исходным факторам. В табл. 1 приведены нагрузки отобранных корреляционным анализом факторов (другие факторы риска, не имеющие достоверных факторных нагрузок, были опущены и не указаны).

Описанная дисперсия составляет 36,3%, при этом наибольший процент организованной дисперсии приходится на фактор 1 — 19,5% [expl. Var.=3,3188 (дисперсия), Prp. Totl=0,1952 (доля дисперсии)], значимость второго фактора составляет 16,8% [expl. Var.=2,8579 (дисперсия), Prp. Totl=0,1681 (доля дисперсии)].

Методом описательной статистики (для наглядного представления и анализа результатов всей исследуемой выборки, ОГ и КГ) исследованы показатели S100B в сыворотке крови у детей с аутизмом и КГ. Показатели белка S100B в сыворотке крови у детей с аутизмом представлены в табл. 2.

В группе детей с РАС, имеющих на MPT аномалии развития структур головного мозга (группа MPT(+)), показатели протеина S100B были достоверно выше в сравнении с таковыми детей КГ ($p=0,002$), а также детей группы РАС, не имеющих патологии по данным MPT [(группа MPT(–)), $p_1=0,002$ (табл. 2)]. Показатели данного белка у детей с аутизмом без нарушений структур головного мозга достоверно не отличались от показателей здоровых детей.

Оценка содержания белка S100B в зависимости от тяжести аутизма показала, что при тяжелой степени заболевания его значения были достоверно выше, чем в КГ ($p=0,003$), а при средней степени тяжести данный показатель не имел достоверной разницы в сравнении со здоровыми сверстниками. Не отмечено достоверной разницы между показателями групп детей с РАС со средней и тяжелой степенями тяжести.

Для анализа влияния тяжести заболевания и наличия органического поражения головного мозга на содержание белка S100B у детей с аутизмом проведен факторный дисперсионный анализ (ANOVA). Результаты дисперсионного

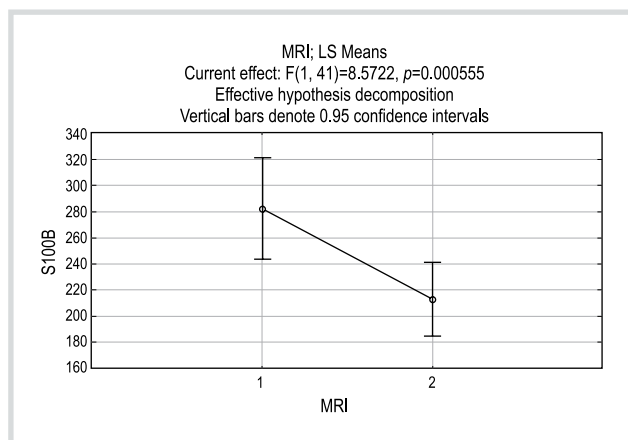


Рис. 2. Зависимость показателя S100B у детей с аутизмом от наличия органического поражения головного мозга.

По оси MRI: 1 — имеются пороки развития головного мозга по данным МРТ; 2 — отсутствуют нарушения структур головного мозга по данным МРТ.

Fig. 2. The interrelationship between S100B and organic brain pathology in autism.

On the MRI axis: 1 — there are malformations of the brain according to MRI; 2 — there are no violations of brain structures according to MRI.

анализа зависимости содержания S100B у детей с аутизмом и тяжести заболевания не показали статистической зависимости — $F_{1/1\text{ df}}=3,459$, $p=0,07$ между изучаемыми показателями, а содержание S100B и наличие органического поражения головного мозга по данным МРТ выявили статистически значимую зависимость показателей — $F_{1/1\text{ df}}=8,572$, $p=0,005$. Графически зависимость показателя S100B у детей с аутизмом от наличия органического поражения головного мозга представлена на **рис. 2**. Таким образом, при наличии аномалий строения головного мозга (1) количество белка S100B у детей с аутизмом достоверно выше, чем у детей в группе (2) без нарушений структур головного мозга.

Таким образом, многофакторный анализ позволил выделить два наиболее значимых фактора из множества рассмотренных. Первый фактор условно можно назвать «фактором гипоксии», так как четко выделяются его составляющие показатели — органическое поражение головного мозга, уровень белка S100B и гипоксия в родах. Вторым фактором можно обозначить как генетический фактор, или фактор возможных мутаций. Его основные составляющие — это возраст пациента, наличие психических заболеваний у родственников и табакокурение матери во время беременности. Исходное содержание глиального протеина S100B у детей с аутизмом (по анализу описательной статистики) было достоверно выше в сравнении со здоровыми сверстниками. Уровень изучаемого показателя в зависимости от наличия аномалий развития структур головного мозга показал его повышение у детей с наличием патологии относительно не только здоровых детей, но и детей без признаков нарушений структур головного мозга. При тяжелом течении РАС показатели белка S100B были выше, а при средней степени тяжести значительно не отличались от показателей здоровых сверстников.

Однако, по данным дисперсионного анализа, статистически зависимо содержание белка S100B было только от наличия органического поражения головного мозга (по МРТ) и не имело зависимости от тяжести клинических проявлений аутизма.

Обсуждение

Таким образом, анализ факторов риска, ассоциированных с возникновением РАС, свидетельствует, что у детей с аутизмом в анамнезе в большинстве случаев имело место сочетание нескольких факторов риска. На основании факторного анализа определяющими являлись в порядке убывания значимости два фактора: 1) фактор гипоксии, определяемый органическим поражением головного мозга, уровнем белка S100B и гипоксией в родах; 2) фактор мутаций, определяемый возрастом пациента, наличием психических заболеваний у родственников и табакокурением матери во время беременности и не имеющий значительной связи с количеством белка S100B.

По данным российских и зарубежных исследований, выделяется много факторов риска развития РАС, ведущими из которых являются увеличение возраста родителей на момент зачатия ребенка, особенно отца, наличие психических заболеваний у родителей и близких родственников, прием алкоголя и табакокурение во время беременности. Также многие исследователи отмечают роль низкой массы тела при рождении (менее 2500 г), гестационного возраста при рождении менее 37 нед, родовспомогательных операций и врожденных пороков развития, внутриутробных инфекций [27]. Однако в нашем исследовании роль факторов риска развития РАС оказалась не столь значительной, даже при многофакторном анализе всех переменных и выделении двух ведущих факторов. В нашем исследовании 1-й фактор тесно связан с показателем белка S100B и гипоксически-ишемическими поражениями головного мозга ребенка, а 2-й фактор связан с мутациями в генах и в меньшей степени ассоциируется с глиальным протеином, что дает возможность говорить об особенностях патогенетических механизмов аутизма у разных групп пациентов.

Учитывая, что одним из первых компонентов нервной ткани головного мозга, реагирующих на гипоксию, является микроглиальное окружение нейронов, а у детей с РАС, имеющих аномалии развития структур головного мозга, и у детей с тяжелой степенью аутизма содержание белка S100B было достоверно выше в сравнении со здоровыми детьми, можно предположить, что в патогенезе заболевания может иметь место наличие эксайтотоксических нарушений вследствие гипоксически-ишемического поражения головного мозга, что может приводить к повреждению глиальных клеток (астроглии и микроглии), повышению проницаемости ГЭБ и, как следствие, к увеличению содержания белка S100B в сыворотке крови. Несмотря на то что последствия постгипоксической энцефалопатии новорожденных не являются специфическими, результаты многих исследований показали, что уже в первые часы острой фазы церебральной ишемии у новорожденных резко повышается уровень белка астроцитарной глии вследствие проницаемости ГЭБ и поступление белка S100B в кровотоки с активацией иммунной системы и увеличением антител к белку S100B [7, 8]. В исследованиях, проведенных А.Б. Полетаевым [28] методом ЭЛИ-Нейро-Теста-12, основанным на определении содержания аутоантител класса IgG определенной антигенной специфичности, отмечено, что у большого числа детей с аутизмом имеется аномальное повышение аутоантител к антигенным компонентам белка S100B.

Более детальное изучение влияния таких факторов, как тяжесть заболевания аутизмом и органическое повре-

ние головного мозга, на уровень белка S100B показало, что достоверное влияние на повышение данного белка имеет только наличие аномалий строения головного мозга, а тяжесть аутизма на данный показатель существенного значения не оказывает. Таким образом, наличие тяжелой степени аутизма не является косвенным признаком наличия нарушений ГЭБ у детей с РАС, а наличие по данным МРТ аномалий развития головного мозга у данного контингента больных может свидетельствовать о признаках протекающих патологических процессов в ткани головного мозга, вызывающих повреждение астроглии и, как следствие, повышение проницаемости ГЭБ.

Выявлено, что у детей с РАС имеется две группы факторов, оказывающих влияние на развитие РАС, — факторы гипоксии, способствующие повреждению структуры го-

ловного мозга, и генетические факторы, приводящие к дисфункции работы головного мозга.

Установлено, что у детей с аутизмом отмечается повышение содержания глиального белка S100B, причем часть показателей находится на верхней границе возрастного диапазона, что может свидетельствовать о напряженно функционирующих нейропротективных механизмах.

Полученные данные необходимо учитывать при подборе медикаментозного лечения детей с РАС, имеющих МРТ-признаки органического поражения головного мозга, и включать в терапию препараты, оказывающие нейропротективное действие и улучшающие состояние ГЭБ.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б. Нейропатологические и иммунологические аспекты развития расстройств аутистического спектра. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2013;3(11):1198-1202. Philippova NV, Barylnik YuB. Neuropathological and immunological aspects of the development of autism spectrum disorders. *Bulletin of Online Medical Conferences*. 2013;3(11):1198-1202. (In Russ.).
2. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б. Нейрохимические аспекты этиопатогенеза расстройств аутистического спектра. *Сибирский медицинский вестник*. 2013;8:11-15. Philippova NV, Barylnik YuB. Neurochemical aspects of the etiopathogenesis of autism spectrum disorders. *Siberian Medical Bulletin*. 2013;8:11-15. (In Russ.).
3. Petit E, Hérault J, Martineau J, Perrot A, Barthélémy C, Hameury L, Sauvage D, Lelord G, Müh JP. Association study with two markers of a human homegene in autism. *J Med Genet*. 1995;32(4):269-274. <https://doi.org/10.1136/jmg.32.4.269>
4. Kern JK. Purkinje cell vulnerability and autism: a possible etiological connection. *Brain Dev*. 2003;25(6):377-382.
5. Wegiel J, Flory M, Kuchna I, Nowicki K, Ma SY, Imaki H, Wegiel J, Cohen IL, London E, Wisniewski T, Brown WT. Stereological study of the neuronal number and volume of 38 brain subdivisions of subjects diagnosed with autism reveals significant alterations restricted to the striatum, amygdala and cerebellum. *Acta Neuropathol Commun*. 2014;2:141. <https://doi.org/10.1186/s40478-014-0141-7>
6. Kern JK. Purkinje cell vulnerability and autism: a possible etiological connection. *Brain Dev*. 2003;25(6):377-382.
7. Ветчинкина Ю.В., Скоромец А.П. Поиск биомаркеров церебральной гипоксии у новорожденных. *Известия Коми научного центра УрО РАН*. 2013;1(13):56-62. Vetchinkina YuV, Skoromets AP. Search for biomarkers of cerebral hypoxia in newborns. *Bulletin of the Komi Science Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*. 2013;1(13):56-62. (In Russ.).
8. Зарубин А.А., Михеева Н.И., Филиппов Е.С., Белогорова Т.А., Ваныаркина А.С., Шишкина А.А. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных, рожденных в тяжелой асфиксии. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2017;2(114):95-101. Zarubin AA, Mikhieva NI, Philippov ES, Belogorova TA, Vanyarkina AS, Shishkina AA. Hypoxic-ischemic encephalopathy of newborns born in severe asphyxiation. *Bulletin of the VSSC SB RAMS*. 2017;2(114):95-101. (In Russ.).
9. Скоромец А.А., Дамбинова С.А., Дьяконов М.М., Гранстрем О.К., Билецкий П.С., Седова О.А., Скоромец А.П., Смолко Д.Г., Хунтеев Г.В., Шикеев А.В., Шумилина М.В. Биохимические маркеры в диагностике ишемии головного мозга. *Международный неврологический журнал*. 2009;5(27):15-20. Skoromets AA, Dambinova SA, Dyakonov MM, Granstrom OK, Biletsky PS, Sedova OA, Skoromets AP, Smolko DG, Khunteev GV, Shikuev AV, Shumilina MV. Biochemical markers in the diagnosis of cerebral ischemia. *International Neurological Journal*. 2009;5(27):15-20. (In Russ.).
10. Dvorak F, Haberer I, Sitzer M, Foerch C. Characterisation of the diagnostic window of serum glial fibrillary acidic protein for the differentiation of intracerebral haemorrhage and ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(1):37-41. <https://doi.org/10.1159/000172632>.
11. Foerch C, Otto B, Singer OC, Neumann-Haefelin T, Yan B, Berkefeld J, Steinmetz H, Sitzer M. Serum S100B predicts a malignant course of infarction in patients with acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. 2004;35(9):2160-2164. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000138730.03264.ac>
12. Хакимова Г.Р., Воронина Т.А., Дугина Ю.Л., Эртузун И.А., Эпштейн О.И. Спектр фармакологических эффектов антител к белку S 100 в реализ-активной форме и механизмы их реализации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;4:100-113. Khakimova GR, Voronina TA, Dugina YuL, Ertuzun IA, Epshtein OI. The spectrum of pharmacological effects of antibodies to protein S 100 in a real-active form and mechanisms for their implementation. *Zhurnal Nevrologii i Psihatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;4:100-113. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201611641100-113>
13. Michetti F, Corvino V, Geloso MC, Lattanzi V, Bernardini C, Serpero L, Gazzolo D. The S100B protein in biological fluids: more than a lifelong biomarker of brain distress. *Journal of Neurochemistry*. 2012;120(5):644-659. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07612.x>
14. Donato R, Sorci G, Riuzzi F, Arcuri C, Bianchi R, Brozzi F, Tubaro C, Giambanco I. S100B's double life: Intracellular regulator and extracellular signal. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular Cell Research*. 2009;1793(6):1008-1022. <https://doi.org/10.1016/j.bbamer.2008.11.009>
15. Scotto G, Deloulme JC, Rousseau D, Chambaz E, Baudier J. Calcium and S100B Regulation of p53-Dependent Cell Growth Arrest and Apoptosis. *Mol Cell Biol*. 1998;18(7):4272-4281. <https://doi.org/10.1128/MCB.18.7.4272>
16. Павлушкина Л., Черневская Е., Дмитриева И., Белобородова Н. Биомаркеры в клинической практике. *Поликлиника*. 2013;3:10-14. Pavlushkina L, Chervenskaya E, Dmitrieva I, Beloborodova N. Bio-markers in clinical practice. *Clinic*. 2013;3:10-14. (In Russ.).
17. Adami C, Sorci G, Blasi E, Agnietti AL, Bistoni F, Donato R. S100B expression in and effects on microglia. *Glia*. 2001;33(2):131-142.
18. Rothermundt M, Peters M, Prehn JH, Arolt V. S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microsc Res Tech*. 2003;60(6):614-632. <https://doi.org/10.1002/jemt.10303>
19. Korfiatis S, Stranjalis G, Papadimitriou A, Psachoulia C, Daskalakis G, Antsaklis A, Sakas DE. Serum S-100B Protein as A Biochemical Marker of Brain Injury: Review of Current Concepts. *CMC*. 2006;13(30):3719-3731. <https://doi.org/10.2174/092986706779026129>
20. Rothermundt M, Arolt V, Wiesmann M, Missler U, Peters M, Rudolf S, Kirchner H. S-100B is increased in melancholic but not in non-melancholic major depression. *Journal of Affective Disorders*. 2001;66(1):89-93. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(00\)00321-9](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(00)00321-9)
21. Голосная Г.С., Петрухин А.С., Маркевич К.А., Трифонова О.Е. Изменение уровня белка S-100 у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС. *Педиатрия*. 2004;1:1-6. Golosnaya GS, Petrukhin AS, Markevich KA, Trifonova OE. Change in the level of S-100 protein in newborns with perinatal hypoxic damage to the central nervous system. *Pediatrics*. 2004;1:1-6. (In Russ.).
22. Красноруцкая О.Н., Балакирева Е.А., Зуйкова А.А., Добрынина И.С. Оценка степени участия биохимических маркеров перинатально-

- го поражения центральной нервной системы у детей. *Вестник новых медицинских технологий*. 2014;21(2):26-29.
- Krasnorutskaya ON, Balakireva EA, Zuykova AA, Dobrynina IS. Assessment of the degree of participation of biochemical markers of perinatal damage to the central nervous system in children. *Bulletin of New Medical Technologies*. 2014;21(2):26-29. (In Russ.). <https://doi.org/10.12737/4991>
23. Красноруцкая О.Н., Балакирева Е.А., Бутримов Д.Ю., Цветикова Л.Н., Петрова Т.Н. Степень выраженности неврологического дефицита у детей раннего возраста на основе оценки нейробиохимических маркеров. *Вестник новых медицинских технологий*. 2014;1:1-6.
- Krasnorutskaya ON, Balakireva EA, Bugrimov DYU, Tsvetikova LN, Petrova TN. The severity of neurological deficits in young children based on the assessment of neurobiochemical markers. *Bulletin of New Medical Technologies*. 2014;1:1-6. (In Russ.). <https://doi.org/10.12737/4109>
24. Самсонова Т.В., Бенис Н.А., Назаров С.Б., Кузьменко Г.Н. Диагностическое значение показателей белка S100 и нейротрофического фактора головного мозга BDNF в крови у глубоко недоношенных детей. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2015;4(63):40-42.
- Samsonova TV, Benis NA, Nazarov SB, Kuzmenko GN. Diagnostic value of indicators of protein S100 and neurotrophic factor of the brain BDNF in the blood in very premature infants. *Mother and Child in Kuzbass*. 2015;4(63):40-42. (In Russ.).
25. Серикова И.Ю., Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И. Иммунобиохимические маркеры поражения нервной системы у подростков с отдаленными последствиями перинатальной патологии ЦНС. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2014;2:1-7.
- Serikova IYu, Vorobyova EN, Shumacher GI. Immunobiochemical markers of nervous system damage in adolescents with long-term consequences of perinatal CNS pathology. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2014;2:1-7. (In Russ.).
26. Ллойд Э., Ледерман У., Тюрин Ю.Н. *Справочник по прикладной статистике*. М.: Финансы и статистика; 1989—1990;1:266:2:211.
- Lloyd E, Lederman W, Tyurin YuN. *Handbook of Applied Statistics*. M.: Finance and statistics. 1989—1990;1:266:2:211. (In Russ.).
27. Марценковский И.А. Расстройства из спектра аутизма: особенности диагностики, возможности профилактики и лечения. *Архив психиатрии*. 2012;2(69):84-90.
- Martsenkovsky IA. Autism spectrum disorders: diagnostic features, prevention and treatment options. *Archive of Psychiatry*. 2012;2(69):84-90. (In Russ.).
28. Полетаев А.Б. Антитела к антигенам нервной ткани и патология нервной системы. *Вестник «МЕДСИ»*. 2011;3:14-21.
- Poletaev AB. Antibodies to antigens of nervous tissue and pathology of the nervous system. *Vestnik «MEDSI»*. 2011;3:14-21. (In Russ.).

Поступила 06.08.19

Received 06.08.19

Принята к печати 28.11.19

Accepted 28.11.19