

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯХ У ДЕТЕЙ

Очилова Д.Н.¹, Набиева У.П.², Саитмуродова М.У.¹

¹Бухарский государственный медицинский институт,

²Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

XULOSA

Ushbu sharhda bolalardagi periferik polineyro-patiyalar chog'ida S100A oilasi oqsillari, interferon-alfa (IFN-α) va interleukin-17A (IL-17A)ni aniqlashning patogenetik ahamiyati borasidagi zamonaviy qarashlar umumlashtirilgan. Giyen-Barre sindromi, surunkali yallig'lanishli demiyelinlovchi polineyropatiya, shuningdek, periferik asab tizimining postinfeksion va autoimmun zararlanishlariga xos immunopatogenetik mexanizmlar ko'rib chiqilgan. S100A8/A9 va S100A12 oqsillari to'qimalar shikastlanishi, tug'ma immunitet faollashuvi va gemato-nevral to'siqning buzilishini aks ettirishi ko'rsatib o'tilgan. IFN-α virusga qarshi va interferonga bog'liq autoimmun faollashuvni tavsiflasi, IL-17A esa Th17 vositasidagi yallig'lanish, neytrofillar rekrutmenti, demiyelinlanish va neyropatik og'riqning markeri hisoblanadi. Neyroimmun jarayon faolligini baholash, kasallik kechishini prognozlash va immunomodullovchi terapiyaga oid ko'rsatmalarga aniqlik kiritish imkonini beruvchi patogenetik panel sifatida bu ko'rsatkichlarni majmuaviy aniqlashning maqsadga muvofiqligi asoslab berilgan.

Kalit so'zlar: bolalar, periferik polineyropatiya, Giyen-Barre sindromi, SVDP, S100A, IFN-α, IL-17A, Th17, neyroyallig'lanish, gematonevral to'siq, autoimmunitet.

Периферические полинейропатии у детей представляют собой неоднородную группу заболеваний, при которых поражаются корешки, сплетения, периферические нервы, миелиновая оболочка, аксональные структуры или узлы Ранвье. В детском возрасте клиническая картина часто формируется быстро, сопровождается мышечной слабостью, арефлексией, болевым синдромом, сенсорными нарушениями, автономной дисфункцией и риском дыхательной недостаточности. Наиболее значимыми иммуновоспалительными формами считаются синдром Гийена-Барре (СГБ), острые аксональные варианты, синдром Миллера-Фишера и хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) [1-4,9,10].

Актуальность изучения иммунных биомаркеров связана с тем, что стандартная диагностика опирается преимущественно на клинику, электронейромиографию, исследование ликвора и исключение наследственных, токсических, метаболических и инфекционных причин. Однако эти методы не всегда позволя-

SUMMARY

This review summarizes current evidence on the pathogenetic value of S100A proteins, interferon-alpha (IFN-α), and interleukin-17A (IL-17A) assessment in pediatric peripheral polyneuropathies. Immune mechanisms of Guillain-Barré syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, post-infectious, and autoimmune peripheral nerve disorders are discussed. S100A8/A9 and S100A12 are considered markers and mediators of tissue injury, innate immune activation, and blood-nerve barrier dysfunction. IFN-α reflects antiviral and interferon-driven autoimmunity. IL-17A characterizes Th17-mediated inflammation, neutrophil recruitment, demyelination, and neuropathic pain. The combined assessment of these biomarkers is proposed as a pathogenetically meaningful panel for evaluating neuroimmune activity, prognosis, and potential immunomodulatory strategies in children.

Keywords: children, peripheral polyneuropathy, Guillain-Barré syndrome, CIDP, S100A, IFN-α, IL-17A, Th17, neuroinflammation, blood-nerve barrier, autoimmunity.

ют оценить активность иммунного воспаления, фазу повреждения, риск хронизации и индивидуальную реакцию на иммуномодулирующее лечение. Поэтому в последние годы возрастает интерес к маркерам, отражающим конкретные звенья патогенеза: врожденный иммунитет, интерфероновую активацию, Th17-воспаление, комплемент, аутоантитела и тканевое повреждение [14,18,19,21].

В данной связи триада S100A–IFN-α–IL-17A представляет особый научный интерес. Белки S100A отражают повреждение и активацию миелиноидного звена; IFN-α характеризует противовирусный и аутоиммунный интерфероновый путь; IL-17A показывает активность Th17-опосредованного воспаления. Их совместное определение может быть особенно полезно при детских полинейропатиях постинфекционного и аутоиммунного происхождения, где заболевание развивается на фоне взаимодействия инфекционного триггера, врожденного иммунитета и адаптивной аутоиммунной реакции [27-34,41-46].

Периферические полинейропатии у детей: клинико-патогенетическая характеристика

Синдром Гийена-Барре является острой иммунно-опосредованной полирадикулонейропатией, которая часто возникает через 1-4 недели после респираторной или желудочно-кишечной инфекции. В педиатрической практике заболевание остается одной из ведущих причин острого вялого паралича. Для него характерны быстро нарастающая симметричная слабость, снижение или выпадение сухожильных рефлексов, боль в спине и конечностях, парестезии, а при тяжелом течении – бульбарные нарушения и дыхательная недостаточность [1-4,9-13].

Классически выделяют острую воспалительную демиелинизирующую полирадикулонейропатию (AIDP), острую моторную аксональную невропатию (AMAN), острую моторно-сенсорную аксональную невропатию (AMSAN) и синдром Миллера-Фишера. Для AIDP более характерны демиелинизация, макрофагальная инфильтрация и сегментарное повреждение миелина; для AMAN/AMSAN – антитело- и комплемент-опосредованное поражение аксолеммы и узлов Ранвье [2,14-17].

ХВДП у детей встречается реже, но имеет важное клиническое значение вследствие потенциальной обратимости при своевременной иммунной терапии. Детская ХВДП может развиваться подостро, хронически или иметь острое начало, имитируя СГБ. Отличительными признаками являются прогрессирование более 8 недель, рецидивы, признаки демиелинизации по ЭНМГ, повышенный белок ликвора при отсутствии выраженного цитоза и положительный ответ на внутривенный иммуноглобулин, глюкокортикоиды или плазмаферез [20–25].

Иммунопатогенез воспалительных полинейропатий

Ключевым механизмом СГБ считается молекулярная мимикрия, при которой антигены инфекционного агента структурно напоминают ганглиозиды периферического нерва. В результате формируются антитела к GM1, GD1a, GT1a, GQ1b и другим гликолипидным эпитопам. Эти антитела связываются с периферическими нервными структурами, активируют комплемент, привлекают макрофаги и запускают повреждение миелина или аксона [1,2,15-18].

Комплемент играет центральную роль в повреждении нерва. Классический путь активируется иммунными комплексами, после чего формируется мембраноатакующий комплекс, нарушаются натриевые каналы и цитоскелетные белки узлов Ранвье, изменяется нервная проводимость. Современные обзоры подчеркивают, что комплемент-опосредованное повреждение может участвовать как в аксональных, так и в демиелинизирующих вариантах СГБ [7,8,19].

При ХВДП иммунопатогенез более хронический и многофакторный. Обсуждаются роль Т-клеток, В-клеток, аутоантител к нодальным и паранодальным белкам, макрофагов, Th1/Th17-дисбаланса,

цитокинов, нарушения гемато-нервного барьера и локальной активации врожденного иммунитета. В отличие от СГБ, где триггер часто острый и постинфекционный, при ХВДП поддержание воспаления может быть связано с персистирующим аутоиммунным контуром [21,25,26].

S100A как маркер тканевого повреждения и врожденного воспаления

Семейство S100 включает кальций-связывающие белки, участвующие в регуляции воспаления, миграции клеток, цитоскелета, апоптоза, эндотелиальной проницаемости и тканевой репарации. В контексте полинейропатий наибольший интерес представляют S100A8/A9 (кальпротектин) и S100A12. Эти молекулы относятся к аларминам или DAMP-факторам: они высвобождаются при клеточном стрессе, повреждении и активации нейтрофилов/моноцитов, после чего усиливают воспалительную реакцию через TLR4 и RAGE [34-38].

Экспериментальная работа Chernov и соавторов показала, что S100A8 и S100A9 являются одними из наиболее рано индуцируемых генов в поврежденных периферических нервах. Эти белки активировали хемотаксические гены и воспалительные программы в шванновских клетках, стимулировали миелоидную миграцию и запускали ранний воспалительный ответ после травмы периферического нерва [34]. Хотя эта модель не является прямой моделью аутоиммунной детской полинейропатии, она демонстрирует принципиально важное положение: S100A не только отражает повреждение нерва, но и могут активно усиливать нейровоспаление.

Через TLR4/RAGE-сигналинг S100A8/A9 активируют NF-κB и MAPK-каскады, увеличивают продукцию IL-6, TNF-α, IL-1β, хемокинов и молекул адгезии. Такой механизм потенциально важен для гемато-нервного барьера, поскольку эндотелий, перicytes, шванновские клетки и макрофаги способны участвовать в локальной воспалительной сети. При полинейропатиях это может приводить к усилению отека, рекрутированию нейтрофилов и макрофагов, нарушению проводимости и формированию болевого синдрома [35-40].

Для педиатрических полинейропатий прямых клинических исследований S100A8/A9 и S100A12 пока недостаточно. Однако с учетом их роли в воспалении, боли, барьерной дисфункции и повреждении периферического нерва определение S100A может быть патогенетически оправданным у детей с СГБ, ХВДП, постинфекционными невропатиями, диабетической полинейропатией и неясными нейровоспалительными состояниями.

IFN-α и интерфероновая сигнатура

IFN-α относится к интерферонам I типа и является ключевым медиатором ранней противовирусной защиты. Основными продуцентами IFN-α являются плазмцитоподобные дендритные клетки, активируемые вирусными нуклеиновыми кислотами через Toll-

подобные рецепторы. В физиологических условиях IFN- α ограничивает репликацию вирусов, активирует NK-клетки, усиливает экспрессию МНС I класса и формирует противовирусное состояние клеток [41, 46,47].

Патогенетическое значение IFN- α при полинейропатиях связано с тем, что большинство иммуновоспалительных форм у детей часто имеют постинфекционный характер. При чрезмерной или длительной активации интерферонового пути IFN- α может усиливать презентацию аутоантигенов, активировать дендритные клетки, стимулировать В-клетки, повышать продукцию BAFF и способствовать формированию аутоантител. Эти эффекты хорошо описаны при системной красной волчанке и моногенных интерферопатиях, но концептуально применимы и к постинфекционным аутоиммунным невропатиям [41–45].

Косвенное подтверждение нейропатогенного потенциала IFN- α дают клинические наблюдения периферических невропатий на фоне терапии интерфероном-альфа. У пациентов, получавших IFN- α по поводу вирусных гепатитов и онкогематологических заболеваний, описаны сенсорные, аксональные, демиелинизирующие и иммуно-опосредованные невропатии [48–50]. Эти данные не доказывают прямую роль IFN- α во всех вариантах детских полинейропатий, но показывают, что избыточная интерфероновая активация способна участвовать в повреждении периферической нервной системы.

В детской популяции определение IFN- α или интерфероновой сигнатуры может иметь особое значение при полинейропатиях после вирусных инфекций, COVID-19, EBV/CMV-инфекции, при сочетании с аутоиммунными феноменами, системными воспалительными признаками или подозрением на интерферопатию. В таких случаях IFN- α отражает не только инфекционный триггер, но и риск перехода от противовирусного ответа к аутоиммунному воспалению.

IL-17A и Th17-опосредованное воспаление

IL-17A является основным эффекторным цитокином Th17-клеток. Его продукция поддерживается IL-6, IL-1 β , IL-23 и TGF- β . Биологические эффекты IL-17A включают индукцию IL-6, IL-8/CXCL8, GM-CSF, TNF- α , хемокинов, металлопротеиназ и молекул адгезии. Таким образом, IL-17A связывает адаптивный Т-клеточный ответ с нейтрофильно-макрофагальным воспалением [31–33].

При СГБ показано повышение IL-17 и IL-22 в плазме и ликворе. Отдельные исследования выявляли повышение Th17, Th22 и Th1-клеток в острой фазе заболевания, а терапия внутривенным иммуноглобулином сопровождалась снижением этих популяций [27,28]. В другой работе были обнаружены повышенные уровни IL-37, IL-17A, IFN- γ и TNF- α , причем часть цитокинов коррелировала с тяжестью по шкале инвалидизации СГБ [29].

При ХВДП данные также указывают на участие Th17-звена. У пациентов с ХВДП описано повышение IL-17-продуцирующих Th17-клеток в крови и ликворе, а экспериментальные модели аутоиммунного неврита подтверждают вклад Th1/Th17-ответа в хроническое периферическое нервное воспаление [25,26]. Это особенно важно для детских форм с рецидивирующим течением, поскольку IL-17A может поддерживать хроническое воспаление даже после исчезновения первичного инфекционного триггера.

С практической точки зрения IL-17A может рассматриваться как маркер активности клеточно-опосредованного воспаления, риска прогрессирования, нейтрофильного рекрутирования, боли и повреждения барьерных структур. При интерпретации результатов важно учитывать, что IL-17A не является специфичным маркером именно полинейропатии: его повышение возможно при аутоиммунных, аллергических, инфекционных и системных воспалительных заболеваниях. Поэтому он должен оцениваться в комплексе с клиникой, ЭНМГ, ликвором, аутоантителами и другими цитокинами.

Интеграция маркеров в единую патогенетическую панель

Совместное определение S100A, IFN- α и IL-17A позволяет оценить три взаимосвязанных уровня иммунопатогенеза. IFN- α отражает ранний противовирусный и аутоиммунно-иницирующий сигнал; IL-17A показывает активность Th17-воспаления и вовлечение адаптивного иммунитета; S100A характеризует миелоидно-нейтрофильную активацию, повреждение тканей, DAMP-сигналинг и нарушение барьера. Именно поэтому данная триада может быть более информативной, чем изолированное определение одного цитокина.

Патогенетически процесс может развиваться следующим образом: инфекционный триггер активирует плазматоцитодные дендритные клетки и IFN- α ; IFN- α усиливает презентацию антигена, В-клеточную активацию и продукцию аутоантител; параллельно формируется Th17-ответ с продукцией IL-17A; IL-17A привлекает нейтрофилы и макрофаги, усиливает IL-6/TNF- α -зависимое воспаление; поврежденные клетки и активированные гранулоциты высвобождают S100A8/A9 и S100A12; S100A через TLR4/RAGE усиливают NF- κ B-зависимое воспаление и замыкают патологический круг [25–40].

В клинической работе такая панель может использоваться для стратификации пациентов: преобладание IFN- α может указывать на активный поствирусный/интерфероновый компонент; преобладание IL-17A – на клеточно-воспалительный и аутоиммунный профиль; преобладание S100A – на выраженность тканевого повреждения, барьерной дисфункции и миелоидного воспаления. При одновременном повышении всех трех маркеров можно предполагать наиболее активный иммуновоспалительный процесс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы показывает, что S100A, IFN- α и IL-17A отражают разные, но взаимосвязанные звенья патогенеза периферических полинейропатий у детей. IFN- α характеризует раннюю противовирусную и аутоиммунно-иницирующую фазу; IL-17A – Th17-опосредованное воспаление и нейтрофильный рекрутинг; S100A – тканевое повреждение, DAMP-сигналинг и активацию врожденного иммунитета.

Комплексное определение этих показателей может расширить возможности патогенетической стратификации детских полинейропатий, уточнить активность нейроиммунного процесса, улучшить прогнозирование течения и обосновать персонализированный подход к иммуномодулирующей терапии. При этом данная панель должна рассматриваться как исследовательская и диагностически-дополнительная, требующая клинической валидации на детских когортах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Базарный В.В., Ковтун О.П., Корякина О.В., Копенкин М.А., Фечина Л.Г. Регуляторы ангиогенеза при химиоиндуцированной периферической полинейропатии // Альманах клинической медицины. – 2022. – Т. 50. № 5. – С. 295-303.
2. Куренков А.Л., Бурсагова Б.И., Подклетнова Т.В., Абдуллаева Л.М. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия у детей: современные критерии установления диагноза и патогенетическое лечение // Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна. – 2022. – Т. 3. № 2. – С. 72-81.
3. Фомина С.В., Завадовская В.Д., Самойлова Ю.Г., Кошмелева М.В., Качанов Д.А., Трифонова Е.И., Юн В.Э. Ультразвуковая эластография периферических нервов у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа: возможности динамического наблюдения // В сборнике: Невский радиологический форум. Сборник тезисов XV международного конгресса. Санкт-Петербург. – 2024. – С. 180-181.
4. Светлова Г.Н., Кураева Т.Л., Ходжамирян Н.Л., Петеркова В.А. Эффективность и безопасность новой схемы терапии диабетической периферической сенсомоторной полинейропатии у детей и подростков // Проблемы эндокринологии. – 2008. – Т. 54. № 1. – С. 3-9.
5. Фомина С.В., Завадовская В.Д., Самойлова Ю.Г., Кошмелева М.В., Качанов Д.А., Трифонова Е.И., Зоркальцев М.А., Юн В.Э. Возможности ультразвуковой эластографии периферических нервов у детей с сахарным диабетом 1 типа // Медицинская визуализация. – 2024. – Т. 28. № 4. – С. 133-141.
6. Alawneh I. et al. Pediatric chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: challenges in diagnosis and therapeutic strategies. *Curr Treat Options Neurol.* 2024;26:329-344.
7. Bellanti R. et al. Guillain-Barre syndrome: a comprehensive review. *Eur J Neurol.* 2024. doi:10.1111/ene.16365
8. Blom A.B. et al. The alarmins S100A8 and S100A9 mediate acute pain in experimental synovitis. *Arthritis Res Ther.* 2020;22:199. doi:10.1186/s13075-020-02295-9
9. Guan X. et al. Mechanism of action and therapeutic potential of S100A8/A9 in neuroinflammation. *Int J Mol Med.* 2025;55(2):32. doi:10.3892/ijmm.2025.5588
10. Gorson K.C. Evolving understanding of Guillain-Barre syndrome pathogenesis and treatment. *Front Neurol.* 2025;16:1572949. doi:10.3389/fneur.2025.1572949.
11. Hughes R.A.C. et al. Guillain-Barre syndrome: history, pathogenesis, treatment and future directions. *J Neurol.* 2024. doi:10.1007/s00415-024-12601-8.
12. Joint Task Force of EFNS and PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of CIDP. *J Peripher Nerv Syst.* 2010;15(1):1-9. doi:10.1111/j.1529-8027.2010.00245.
13. Langille M.M. et al. Guillain-Barre syndrome in children and adolescents. *Adv Pediatr.* 2023;70(1):247-266. doi:10.1016/j.yapd.2023.04.008.
14. Leonhard S.E. et al. Diagnosis and management of Guillain-Barre syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(11):671-683. doi:10.1038/s41582-019-0250-9.
15. Lou I.X. et al. The critical role of Th17 cells and IL-17A in autoimmune and neuroinflammatory diseases. *Front Immunol.* 2025;16:1656422. doi:10.3389/fimmu.2025.1656422
16. Oshomoji O.I. et al. Autoimmune mechanisms in Guillain-Barre syndrome subtypes. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg.* 2024;60:155. doi:10.1186/s41983-024-00894-7.
17. Van den Bergh P.Y.K. et al. EAN/PNS guideline on diagnosis and treatment of CIDP. *J Peripher Nerv Syst.* 2021;26(3):242-268. doi:10.1111/jns.12455
18. Wolbert J. et al. Deciphering immune mechanisms in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies. *JCI Insight.* 2020;5(3):e132411. doi:10.1172/jci.insight.132411.
19. Miossec P., Kolls J.K. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11(10):763-776. doi:10.1038/nrd3794.
20. Zheng J. et al. Alarmins S100A8/A9 promote intervertebral disc degeneration and pain through TLR4/NF- κ B signaling. *Osteoarthritis Cartilage.* 2022;30(12):1641-1653. doi:10.1016/j.joca.2022.08.006.