

УДК 612.017.1:616-008]:577.164.17:577.121

Мальцев Дмитро Валерійович - кандидат медичних наук, завідувач лабораторії імунології та молекулярної біології НДІ ЕКМ НМУ імені О. О. Богомольця; 01601, бульвар Шевченка, 13, м. Київ, Україна; dmaltsev@ukr.net; +38(068) 694-18-17

ORCID ID 0000-0002-6615-3072

**ОБГРУНТУВАННЯ СТРУКТУРИ ДІАГНОЗУ І СХЕМИ ТЕРАПІЇ ПРИ
ГЕНЕТИЧНОМУ ДЕФІЦИТІ ФОЛАТНОГО ЦИКЛУ,
АСОЦІЙОВАНОМУ З РОЗЛАДАМИ СПЕКТРУ АУТИЗМУ, НА
ПРИКЛАДІ КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ**

Анотація

Мальцев Д. В. - кандидат медичних наук, завідувач лабораторії імунології та молекулярної біології НДІ ЕКМ НМУ імені О. О. Богомольця; м. Київ, Україна.
Обґрунтування структури діагнозу і схеми терапії при генетичному дефіциті фолатного циклу, асоційованому з розладами спектру аутизму, на прикладі клінічного випадку.

Ключові слова: розлади спектру аутизму, генетичний дефіцит фолатного циклу, надання медичної допомоги, клінічний випадок.

Постановка проблеми. На прикладі конкретного клінічного випадку, можна наочно продемонструвати практичне втілення сучасного алгоритму раціональних підходів до організації обстежень, формулювання і структурування клінічного діагнозу та підбору методів лікування дітям з генетичним дефіцитом фолатного циклу, у яких відзначаються ознаки розладів спектру аутизму.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Завдяки останнім досягненням імуногенетики, вдалося встановити основу генетичної предрисповищеності до розвитку розладів спектру аутизму у дітей та з'ясувати основні імунозалежні механізми ураження нервової системи в цієї категорії пацієнтів. Відповідно до

цього, нами опубліковано алгоритм надання медичної допомоги дітям з розладами спектру аутизму з етапним підходом до лабораторних, інструментальних досліджень та лікувальних втручань.

Формулювання мети. Метою публікації є демонстрація практичного застосування запропонованого алгоритму наданням медичної допомоги дітям з генетичним дефіцитом фолатного циклу, в яких відзначаються ознаки спектру аутизму, на прикладі типового клінічного випадку з практики.

Виклад основного матеріалу. В статті наведено опис історії хвороби дитини віком 4 роки і 6 місяців, у якої відзначався дебют проявів розладів спектру аутизму у віці 1 року і 2 місяців, після епізоду гострого бактеріального отиту. Крім того, в пацієнта мали місце дисфункція кишківника, гіперкінези у вигляді тиків і obsесивно-компульсивний синдром, що приєдналися згодом. Наведені результати лабораторних обстежень, згідно з рекомендованим алгоритмом надання медичної допомоги. На підставі отриманих даних, сформульовано клінічних діагноз і обґрунтовано його структуру. Відповідно до цього, наведено і пояснено доцільність рекомендованих терапевтичних втручань, згідно з результатами контрольованих досліджень, опублікованих в рецензованих наукових періодичних виданнях.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Відкриття в царині імуногенетики розладів спектру аутизму дозволяють обґрунтувати інноваційний підхід до клінічного ведення дітей з генетичним дефіцитом фолатного циклу, у яких відзначаються розлади спектру аутизму, що дозволяє досягти успіхів у боротьбі з цією недугою.

Аннотація

Мальцев Д. В. - кандидат медичних наук, завідуючий лабораторією імунології і молекулярної біології НІІ ЕКМ НМУ імені А. А. Богомольця; г. Київ, Україна. **Обоснование структуры диагноза и схемы терапии при генетическом дефиците фолатного цикла, ассоциированном с расстройствами спектра аутизма, на примере клинического случая.**

Ключевые слова: расстройства спектра аутизма, генетический дефицит фолатного цикла, оказания медицинской помощи, клинический случай

Постановка проблемы. На примере конкретного клинического случая, можно наглядно продемонстрировать практическое воплощение современного алгоритма рациональных подходов к организации обследований, формулировки и структурирования клинического диагноза, а также подбора методов лечения детям с генетическим дефицитом фолатного цикла, у которых отмечаются признаки расстройств спектра аутизма.

Анализ последних исследований и публикаций. Благодаря последним достижениям иммуногенетики, удалось установить основу генетической предрасположенности к развитию расстройств спектра аутизма у детей и выяснить основные иммунозависимыми механизмы поражения нервной системы у этой категории пациентов. В соответствии с этим, нами опубликован алгоритм оказания медицинской помощи детям с расстройствами спектра аутизма с этапным подходом к лабораторным, инструментальным исследованиям и лечебным вмешательствам.

Формулировка цели. Целью публикации является демонстрация практического применения предложенного алгоритма оказания медицинской помощи детям с генетическим дефицитом фолатного цикла, у которых отмечаются признаки спектра аутизма, на примере типичного клинического случая из практики.

Изложение основного материала. В статье приведено описание истории болезни ребенка возрастом 4 года и 6 месяцев, у которого отмечался дебют проявлений расстройств спектра аутизма в возрасте 1 года и 2 месяцев, после эпизода острого бактериального отита. Кроме того, у пациента имела место дисфункция кишечника, гиперкинезы в виде тиков и обсессивно-компульсивный синдром, которые присоединились позже. Приведены результаты лабораторных исследований, в соответствии с рекомендуемым алгоритмом оказания медицинской помощи. На основании полученных данных, сформулирован клинический диагноз и обоснована его структура. В

соответствии с этим, приведены и объяснены целесообразные рекомендуемые терапевтические вмешательства, согласно результатам контролируемых исследований, опубликованных в рецензируемых научных периодических изданиях.

Выводы и перспективы дальнейших исследований. Открытие в области иммуногенетики расстройств спектра аутизма позволяют обосновать инновационный подход к клиническому ведению детей с генетическим дефицитом фолатного цикла, у которых отмечаются расстройства спектра аутизма, что позволяет достичь успехов в борьбе с этим недугом.

Annotation

Maltsev D. V. - PhD, MD, Head of the Laboratory of Immunology and Molecular Biology of the Institute of Experimental and Clinical Medicine at the O'Bohomolets National Medical University; Kyiv, Ukraine. **Substantiation of the Structure of the Diagnosis and Treatment Regimen for Genetic Folate Deficiency Associated with Autism Spectrum Disorders, on the Example of a Clinical Case.**

Key words: autism spectrum disorders, genetic deficiency of the folate cycle, medical care, clinical case

Formulation of the problem. On the example of a typical clinical case, we can clearly demonstrate the practical implementation of a modern algorithm of rational approaches to the organization of examinations, formulation and structuring of clinical diagnosis and selection of treatment methods for children with genetic folate deficiency, which show signs of autism spectrum disorders.

Analysis of recent research and publications. Recent advances in immunogenetics have established the basis of genetic predisposition to the development of autism spectrum disorders in children and elucidate the main immune-dependent mechanisms of nervous system damage in this category of patients. Accordingly, we have published an algorithm for providing medical care to

children with autism spectrum disorders with a phased approach to laboratory, instrumental research and medical interventions.

Formulating the purpose of the article. The purpose of the publication is to demonstrate the practical application of the proposed algorithm by providing medical care to children with genetic deficiency of the folate cycle, who have signs of the autism spectrum, on the example of a typical clinical case from practice.

Presentation of the main material. The article describes the medical history of a child aged 4 years and 6 months, which marked the debut of autism spectrum disorders at the age of 1 year and 2 months after an episode of acute bacterial otitis. In addition, the patient had intestinal dysfunction, hyperkinesia in the form of tics and obsessive-compulsive syndrome, which later joined. The results of laboratory tests according to the recommended algorithm of medical care are given. On the basis of the received data the clinical diagnosis is formulated and its structure is substantiated. Accordingly, the expediency of the recommended therapeutic interventions according to the results of controlled studies published in peer-reviewed scientific periodicals is given and explained.

Conclusions and prospects for further research. Discoveries in the field of immunogenetics of autism spectrum disorders allow to justify an innovative approach to the clinical management of children with genetic deficiency of the folate cycle, which have autism spectrum disorders, which allows to achieve success in combating this disease.

Ключові слова: розлади спектру аутизму, генетичний дефіцит фолатного циклу, надання медичної допомоги, клінічний випадок.

Постановка проблеми. На прикладі конкретного клінічного випадку, можна наочно продемонструвати практичне втілення сучасного алгоритму раціональних підходів до організації обстежень, формулювання і структурування клінічного діагнозу та підбору методів лікування дітям із

генетичним дефіцитом фолатного циклу, в яких відзначаються ознаки розладів спектру аутизму.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Завдяки останнім досягненням імуногенетики, вдалося встановити основу генетичної предрисповиції до розвитку розладів спектру аутизму у дітей та з'ясувати основні імунозалежні механізми ураження нервової системи в цієї категорії пацієнтів [6, 17, 19, 24]. Відповідно до цього, нами опубліковано алгоритм надання медичної допомоги дітям із розладами спектру аутизму з етапним підходом до лабораторних, інструментальних досліджень та лікувальних втручань [4]. В даній статті ми хочемо продемонструвати на прикладі конкретного клінічного випадку практичне втілення даного алгоритму, що полягає в раціональних підходах до організації обстежень, формулювання і структурування клінічного діагнозу та підбору методів лікування.

Формулювання мети. Метою публікації є демонстрація практичного застосування запропонованого алгоритму наданням медичної допомоги дітям із генетичним дефіцитом фолатного циклу, в яких відзначаються ознаки спектру аутизму, на прикладі типового клінічного випадку з практики.

Виклад основного матеріалу. Пацієнт С., 4 роки 6 місяців. До 1 року і 2 місяців, за словами батьків, фізично і психічно розвивався нормально. Перші ознаки порушення психіки та дисфункції кишківника розвинулися через тиждень після перенесеного гострого бактеріального отиту. Дитина втратила набуті до цього мовні навички, зоровий контакт, стала гіперактивною, гіперзбудливою, з'явилися стереотипні рухи і прояви асоціальної поведінки з аутоагресією. В подальшому, хвороба мала хвилеподібний перебіг із періодами деякого покращання, після яких, зазвичай – внаслідок перенесених респіраторних інфекційних епізодів,- відзначалися погіршення з наростанням проявів розладів психіки і роботи дигестивної системи. Пізніше, після кількох епізодів бактеріальної інфекції ротоглотки, в пацієнта розвинулися гіперкінези за типом тиків у вигляді посмикувань м'язів обличчя та вокалізацій, які поєднувалися з обсесивно-компульсивним синдромом. Ці розлади також мали

хвилеподібний перебіг із загостреннями і ремісіями, які не завжди збігалися із періодами декомпенсацій із боку аутистичних проявів. Пацієнт декілька разів переносив атаки атопічного дерматиту, і на цьому тлі переніс також кілька генералізованих тоніко-клонічних епілептичних нападів. ЕЕГ в інтеріктальний період демонструє епілептиформну активність кори головного мозку у вигляді спайків в лобно-темпоральних відведеннях з обох боків під час 30-хвилинного запису. МРТ головного мозку в конвенційних режимах показує (а) гіперінтенсивність від обох гіпокампів та острівців з локальним розширенням лікворних шляхів (скроневої медіанної склероз), (б) ознаки порушення мієлінізації білої речовини півкуль великого мозку, переважно – в перивентрикулярних ділянках обох тім'яних часток та (в) ознаки білатеральної гіпертрофії хвостатих ядер зі стисненням передніх рогів бічних шлуночків головного мозку.

Пацієнту проведені лабораторні тести згідно з запропонованим алгоритмом, отримані такі результати.

-ПЛР. Генетика. Фолатний цикл [25] – MTHFR 677 C/T homo; MTHFR 1298 A/C hetero (генетичний дефіцит ензимів циклу фолієвої кислоти)

-гомоцистеїн [25] – 11,2 мкмоль/л при нормі менше 5,2 мкмоль/л (гіпергомоцистеїнемія);

-аміак [25] – 60 мкмоль/л при нормі – менше 20 мкмоль/л (гіпераммоніємія);

-ЛДГ [13] – 360 мкмоль/л при нормі менше 250 мкмоль/л (дисфункція печінки);

-бікарбонати [13] – 14,2 мкмоль/л при нормі – більше 22 мкмоль/л (дефіцит лужного буферу крові, схильність до ацидозу);

-сечова кислота [13] – норма;

-вітаміни В6, В12 [25] – сироваткова концентрація підвищена (типовий розлад для генетичного дефіциту фолатного циклу);

-фолієва кислота [25] – норма;

- ЗАК з формулою [3] – лімфоцитоз, моноцитоз, нейтропенія, нормальна ШОЕ (ознаки хронічної вірусної інфекції);

- пакет 30.1. Комплексне імунологічне обстеження [3] – дефіцит IgA, CD3+CD8+ Т-лімфоцитів, NK-клітин (комбінований імунодефіцит) та підвищена сироваткова концентрація IgE (ознака atopії);

- ПЛР на віруси родини герпесу, ТТ-вірус (клітини крові) [6, 19, 26] – ДНК HHV-6 в лейкоцитах крові (HHV-6-вірусемія, реактивований стан вірусу):

- АСЛО [15] – 600 МО/мл при нормі – менше 200 МО/мл, антистрептодорназа (антиДНКаз В) – 650 МО/мл при нормі – менше 200 МО/мл (ознаки інфекції, викликаной ревматогенним стрептококком)

- посів із задньої стінки глотки – ріст *Streptococcus pyogenes* (бета-гемолітичний стрептококк групи А) [15] (ідентифіковано ревматогенний стрептокок в біологічному резервуарі);

- антитіла до глутамінокислої декарбоксилази, калієвих каналів нейронів, амфіфізину, рецепторів до N-метил-D-аспарату, рецепторів гамааміномасляної кислоти [10] – позитивний тест на автоантитіла до калієвих каналів нейронів в сироватці крові – 260 МО/мл при нормі – менше 85 МО/мл (ознака лімбічного автоімунного енцефаліту);

- фактор некрозу пухлини альфа [17, 24] – сироваткова концентрація на рівні 15,1 нг/мл при нормі – менше 8 нг/мл (ознаки системного запалення);

- Інтерлейкін 6 [17, 24] – норма.

За результатами отриманих клінічних, інструментальних та лабораторних даних сформулювало такий клінічний діагноз:

Генетичний дефіцит фолатного циклу (MTHFR 677 C/T homo; MTHFR 1298 A/C hetero): гіпергомоцистеїнемія, гіпераммоніємія: комбінований імунодефіцит (дефіцит IgA, CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів, NK-клітин): інфекційний синдром у вигляді реактивованої HHV-6-інфекції (ПЛР лейкоцити крові +) з парайнфекційним лімбічним енцефалітом, зумовленим автоантитілами до калієвих каналів нейронів, стрептококової інфекції з картиною PANDAS та ознаками системного запалення (ФНП-альфа +):

енцефалопатія з порушенням мієлінізації білої речовини півкуль великого мозку, скроневим медіанним склерозом та гіпертрофією підкіркових хвостатих ядер з розладами спектру аутизму, епілептичним синдромом, гіперкінезами в вигляді тиків та обсесивно-компульсивного синдрому; кишковий синдром, алергічний синдром.

Розберемо детальніше структуру діагнозу від початку до кінця. Причина хвороби полягала в наявності генетичного дефіциту циклу фолієвої кислоти, отриманого від батьків з обох боків. Зв'язок розладів спектру аутизму в дітей із генетичним дефіцитом фолатного циклу продемонстровано в низці контрольованих клінічних досліджень і узагальнено у двох мета-аналізах рандомізованих контрольованих клінічних досліджень 2013 [22] та 2019 [23] років.

Дефіцит фолатного циклу призводить до порушення метаболізму, а гіпергомоцистеїнемія є основним біохімічним маркером цієї метаболічної дисфункції [25]. Встановлено, що в умовах дисметаболізму, зумовленого генетичним дефіцитом фолатного циклу, порушується передовсім розвиток імунної системи з формуванням особливої форми імунодефіциту. Запропоновано називати такий імунодефіцит як імунодефіцит, асоційований з генетичним дефіцитом фолатного циклу [3].

Про вплив генетичного дефіциту фолатного циклу на стан імунітету, зокрема – на концентрацію IgA, кількість CD8⁺ цитотоксичних Т-лімфоцитів та НК-клітин в крові йдеться в результатах відповідного контрольованого клінічного дослідження [3]. Warren R.P. зі співавт. ще в 1992 році показали тісний зв'язок ізольованого дефіциту IgA та аутистичного спектру у дітей, виділивши окрему підгрупу пацієнтів з аутизмом, які страждають на цей гуморальний імунодефіцит [29]. Про дефіцит CD8⁺ цитотоксичних Т-лімфоцитів у дітей з розладами спектру аутизму відомо з 1990 року завдяки результатам спеціально спланованого клінічного дослідження [30]. Добре відомо також про вибірковий дефіцит НК-клітин як типову ознаку у дітей з розладами спектру аутизму. Отже, фенотип імунодефіциту відповідав

накопиченим науковим доказам і результатам оцінки імунного статусу пацієнта.

Ця імунна дисфункція опосередковує всі основні імунозалежні механізми ураження головного мозку з формуванням енцефалопатії. Також імунodefіцит зумовлює позамозкові прояви, зокрема – прояви інфекційного синдрому, рецидивних алергічних уражень, імунуопосередкованого ентероколіту та схильності до формування злоякісних пухлин. Тому неправильно виставляти таким дітям діагноз виключно розладів аутистичного спектру, тому що дефіцит фолатного циклу формує набагато ширший фенотип клінічних проявів.

Наразі відомо три імунозалежні механізми пошкодження ЦНС у таких дітей, а саме – опортуністичні вірусні нейротропні інфекції [6, 19], автоімунні реакції до ЦНС [10] та системне запалення з гіперцитокінемією [17, 24]. Конкретно в даного пацієнта, інфекційний синдром був представлений реактивованою HHV-6-інфекцією, з якою пов'язали порушення мієлінізації білої речовини півкуль з огляду на непоодинокі повідомлення про розвиток демієлінуючих лейкоенцефалітів в імуноскомпрометованих пацієнтів при реактивації цього вірусу. Про типову реактивацію вірусу герпесу 6 типу людини в дітей із розладами спектру аутизму відомо завдяки результатам відповідного клінічного дослідження. Nicolson G.L. зі спів. [19]. Віруси герпесу відомі як тригери автоімунних лімбічних енцефалітів, в тому числі – енцефаліту, зумовленого автоантитілами до калієвих каналів нейронів, що мав місце в даного пацієнта. Саме з цими парайнфекційними автоантитілами, як ми вважаємо, були пов'язані радіологічні ознаки скроневого медіанного склерозу та епілептиформна активність на ЕЕГ.

Іншим проявом інфекційного синдрому була хронічна стрептокова інфекція, викликана бета-гемолітичним стрептококом групи А, що здатен індукувати ревматичні ускладнення. Про зниження резистентності до стрептококів і частий розвиток стрептококових інфекцій, що впливає на психічний стан дітей з розладами спектру аутизму, також добре відомо завдяки відповідним повідомленням у рецензованих періодичних виданнях [15]. Таким

ревматичним ускладненням у даного пацієнта був PANDAS. Діагноз ґрунтується на повідомленні про хронологічний зв'язок між першим епізодом середнього отиту і дебютом психічних розладів, анамнез рецидивних стрептококових інфекцій верхніх дихальних шляхів, ідентифікація бактерії як мікробіологічним шляхом, так і серологічно за специфічним анитоксичним імунітетом (АСЛО +, антистрептодорназа +), клінічних проявів у вигляді тиків та обсессивно-компульсивного синдрому, типових для PANDAS, та ознак гіпертрофії хвостатих ядер на МР-знімках, що пов'язано з дією стимулюючих антинейрональних автоантитіл. Для постановки діагнозу PANDAS були використані критерії Esposito. Автоімунний синдром, як вказувалося вище, в даного пацієнта був представлений двома компонентами – лімбічним енцефалітом та PANDAS, що відповідало виявленим двом мікробним тригерам.

І, нарешті, третім механізмом пошкодження головного мозку було системне запалення, опосередковане ФНП-альфа. Результати двох мета-аналізів рандомізованих контрольованих клінічних досліджень підтверджують асоціацію розладів спектру аутизму з феноменом гіперцитокінемії, сформованою рядом прозапальних цитокінів, в тому числі – ФНП-альфа [17, 24]. Таким чином, всі компоненти клінічного діагнозу відповідають результатам наукових досліджень, належним чином опублікованих в рецензованих періодичних медичних виданнях, та результатам лабораторних досліджень пацієнта, що містяться в його медичній картці.

Відповідно до клінічного діагнозу, було призначена така схема терапії.

Безглютенова і безказеїнова дієта [12, 16].

Блок 1. Базисна імунотерапія. Мета – зупинити імунозалежні механізми ураження ЦНС.

Нормальний в/в імуноглобулін людини в дозі 2 г/кг/міс протягом 6 міс. поспіль курсами по 3-5 діб з 27-25-денними інтервалами з подальшими аналогічними 3-х місячними курсами, розділеними 2-3-х місячними інтервалами, під клінічним та МР-, ЕЕГ-контролем (дозу коригують за сироватковою концентрацією IgG) [1, 9, 10, 18].

Блок 2. Протимікробна терапія. Мета – усунути інфекційні агенти, які причетні до ураження ЦНС прямим або непрямим шляхом завдяки індукції антимозкового автоімунітету.

Валганцикловір по 450 мг 2 рази на добу 1-ий день і 1 раз на добу 2-и день і т.д. протягом 30 діб; при недостатній ефективності – збільшити дозу до по 450 мг двічі на добу щоденно перорально протягом 3 місяців поспіль під контролем ПЛР крові.

Азитроміцином в дозі 500 мг 1 раз на добу протягом 3 днів поспіль з подальшим 4-х денною перервою і т.д. по схемі 3:4 протягом 3 місяців поспіль (12 таблеток на місяць) [15].

Блок 3. Імунотропна терапія для компенсації імунодефіциту, асоційованого з генетичним дефіцитом фолатного циклу.

Пропес по 2 мл в/м через день на ніч №45 [2, 5]

Інфламафертин по 2 мл в/м через день на ніч №45, чергуючи з Пропесом [2, 5]

Трансфер фактор класичний по 2 капсули 3 рази на добу перорально під час їжі 3-4 місяці [26]

Блок 4. Симптоматична терапія, включаючи заходи з усунення гіпергомоцистеїнемії [13, 27].

Слід обґрунтувати правильність зазначених вище призначень. Так, пацієнту рекомендовано безглютенову і безказеїнову дієту. Очевидну користь від такої дієти у дітей із розладами спектру аутизму встановлено за результатами систематичного огляду рандомізованих контрольованих клінічних досліджень 2014 року [16]. Зокрема, необхідність спеціальної дієти пов'язана з потребою послабити запалення в стінці кишківника в цих дітей, які зазвичай страждають на імуноопосередкований ентероколіт, гістологічно та імуногістохімічно охарактеризований Torrente F. зі спів. як специфічну форму ураження дигестивної системи [28]. Базисна терапія була спрямована на пригнічення основних механізмів пошкодження головного мозку. Оскільки таких механізмів в ході лабораторних обстежень було ідентифіковано три, то й

базисна терапія складалася з трьох компонентів – в/в нормального імуноглобуліну, ритуксимабу та інфліксимабу.

В/в нормальний імуноглобулін людини в низькій і середній дозі продемонстрував помірний позитивний ефект на стан психіки у дітей з розладами спектру аутизму в ряді клінічних досліджень [8, 11, 14, 20, 21]. Однак високодозова в/в імуноглобулінотерапія виявилася безпечною і суттєво ефективнішою в лікуванні розладів спектру аутизму у дітей, про що повідомляють результати ряду нещодавніх клінічних досліджень [1, 9, 10, 18]. Тому дитині призначено саме високодозову в/в імуноглобулінотерапію (2 г/кг/міс) з огляду на безпечність і вищу клінічну ефективність у порівнянні з середньодозовою імунотерапією, про що є відповідні результати контрольованих клінічних досліджень. В/в імуноглобулін чинить нейропротекторний та нейровідновлювальний ефект у дітей з енцефалопатією, зумовленою генетичним дефіцитом фолатного циклу. Нейропротекторний ефект пов'язують з протизапальними, антимікробними впливами препарату, а також – з його здатністю пригнічувати автоімунні реакції, в тому числі – й до мозкових автоантигенів. Нейровідновлювальний ефект зумовлений, насамперед, стимуляцією процесів ремієлінізації в нервовій тканині під впливом в/в імуноглобуліну.

З огляду на наявність автоімунного лімбічного енцефаліту був призначений препарат моноклональних антитіл до молекули CD20 – ритуксимаб. Цей препарат шляхом індукції тимчасової В-клітинної деплеції може повністю пригнітити продукцію патогенних автоантитіл до калієвих каналів нейронів. Ритуксимаб є компонентом чинних рекомендацій з лікування автоімунних лімбічних енцефалітів у людей. Зважаючи на аномально підвищену сироваткову концентрацію прозапального цитокіну - фактору некрозу пухлини альфа, дитині призначено препарат моноклональних антитіл до молекули фактору некрозу пухлини альфа під назвою інфліксимаб, що широко застосовується в клінічній практиці для пригнічення запальних реакцій, опосередкованих фактором некрозу пухлини альфа. Протимікробне лікування

включало прийом валганцикловіру та азитроміцину. Призначення азитроміцину і валганцикловіру для лікування відповідно стрептококової інфекції та інфекції, спричиненою вірусом герпесу 6 типу, не потребує спеціального пояснення, оскільки є усталеною, загальносвітовою практикою з огляду на обширну доказову базу. Зокрема, валганцикловір є першою лінією протоколу лікування HHV-6-інфекції за даними авторитетної міжнародної організації HHV-6 Foundation. Слід підкреслити, що валганцикловір дозволений FDA до клінічного застосування дітям з 6-ти місячного віку.

Третім блоком лікування були імунотропні препарати для компенсації імунодефіциту, які були представлені Пропесом, Інфламафертином та Трансфер-фактором. Пропес та Інфламафертин призначені з метою компенсації дефіциту цитотоксичних Т-лімфоцитів і природних кілерів, що мав місце у дитини. Існують відповідні результати клінічних досліджень, що обґрунтовують доцільність такого лікувального підходу [2, 5]. Трансфер-фактор – імуномодулюючий засіб на основі імунного екстракта коров'ячого молозива – був призначений для компенсації дефіциту IgA, що мав місце у дитини. Зокрема, опубліковано результати відповідного клінічного дослідження, які вказують на доцільність і ефективність такого лікувального підходу при дефіциті IgA [26].

Таким чином, всі медичні препарати, призначені пацієнту виключно згідно з результатами клінічних досліджень, опублікованих належним чином в рецензованих періодичних медичних виданнях, в тому числі – в міжнародних електронних наукометричних базах даних PubMed і Embase, і повністю відповідають встановленому клінічному діагнозу і отриманим даним лабораторних обстежень пацієнта, що містяться в його медичній карті клініки.

Висновки та перспективи подальших досліджень.

Відомі три імунозалежні механізми пошкодження ЦНС у дітей, а саме – опортуністичні вірусні нейротропні інфекції, автоімунні реакції до ЦНС та системне запалення з гіперцитокінемією.

Імунна дисфункція опосередковує всі основні імунозалежні механізми ураження головного мозку з формуванням енцефалопатії. Також імунodefіцит зумовлює позамозкові прояви, зокрема – прояви інфекційного синдрому, рецидивних алергічних уражень, імунoпосередкованого ентероколіту та схильності до формування злоякісних пухлин. Тому неправильно виставляти таким дітям діагноз виключно розладів аутистичного спектру, тому що дефіцит фолатного циклу формує набагато ширший фенотип клінічних проявів.

Наведений у статті клінічний приклад демонструє новий, інноваційний підхід до розуміння проблеми, постановки і формулювання діагнозу, планування лікування дітей із розладами спектру аутизму, зумовленими генетичним дефіцитом фолатного циклу, детально і послідовно наводячи наукові докази доцільності його застосування в клінічній практиці. Як показують результати останніх досліджень, зміна парадигми в діагностиці може забезпечити прорив у лікуванні дітей із розладами спектру аутизму, які донедавна вважалися невиліковними.

Список використаних джерел

1. Мальцев Д.В. Ефективність і безпечність високодозової в/в імунoглобулінотерапії у дітей з розладами спектру аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу // Лікарська справа. – 2017. – №8. – С. 8–24.

2. Мальцев Д.В. Ефективність комбінованої імунотерапії Пропесом та Інфламафертином при дефіциті природних кірців та природних кілерних Т-лімфоцитів, асоційованих з генетичним дефіцитом фолатного циклу // Матеріали Науково-практичної конференції «Нові досягнення в імунології та алергології», 15-16 вересня 2017 року, м. Київ. // Ж. Імунологія та алергологія. – 2017. - №1-2., 48 с. 26.

3. Мальцев Д.В. Оценка иммунного статуса у детей с расстройствами аутистического спектра, ассоциированным с генетическим дефіцитом фолатного циклу // Лікарська справа. – 2018. – №1-2. – С. 11–23.

4. Мальцев Д.В. Этапное ведение расстройств аутистического спектра, ассоциированных с генетическим дефицитом фолатного цикла // Міжнародний неврологічний журнал. – 2016. – №2(80). – С. 151–158.

5. Мальцев Д.В. Эффективность иммунотерапии при дефиците естественных киллеров и/или естественных киллерных Т-лимфоцитов у людей. Матеріали тез доповідей науково-практичної конференції «Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу і TORCH-інфекцій» (23-24 листопада 2016 року, м. Київ) // Імунологія та алергологія. Додаток. – 2016. – №1. – С. 6–7.

6. Binstock T. Anterior insular cortex: linking intestinal pathology and brain function in autism-spectrum subgroups // Med. Hypotheses. – 2001. – Vol. 57(6). – P. 714–717.

7. Binstock T. Intra-monocyte pathogens delineate autism subgroups // Med. Hypotheses. – 2001. – Vol. 56(4). – P. 523–531.

8. Boris M., Goldblatt A., Edelson S.M., Edelson PA-C. Improvement in children with autism treated with intravenous gamma globulin // J. Nutr. Environ. Medicine. – 2006. – Vol. 15 (4). – P. 1.

9. Bradstreet J., Singh V.K., El-Dahr J. High dose intravenous immunoglobulin improves symptoms in children with autism // The international symposium on autism. – Dec. 28., 1999. – Atnhem, Netherlands.

10. Connery K., Tippett M., Delhey L.M. Intravenous immunoglobulin for the treatment of autoimmune encephalopathy in children with autism // Transl. Psychiatry. – 2018 – Vol. 8(1). – P. 148.

11. DelGiudice-Asch G., Simon L., Schmeidler J. Brief report: a pilot open clinical trial of intravenous immunoglobulin in childhood autism // J. Autism Dev. Disord. – 1999. – Vol. 29(2). – P. 157–160.

12. Fattorusso A., Di Genova L., Dell'Isola G.B. et al. Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota // Nutrients. – 2019. – Vol. 11(3). – pii: E521.

13. Grechanina, Y. Bugaeva, E. Lisniak, S. et al. (2019), “Successful Rehabilitation of Patient Disabled by the Autistic Spectrum Disorder and the

Modified Epigenetic Status (Polymorphisms DRD2 2137 T / T, MTRR 66 A / G, MTHFR 677 C / T, MTHFR 1298 A / C) - Case Report”, *Georgian Med. News*, Vol. 290, pp. 124–127, En.

14.Gupta S. Treatment of children with autism with intravenous immunoglobulin // *J. Child. Neurol.* – 1999. – Vol. 14(3). – P. 203–205.

15.Jyonouchi H., Geng L., Streck D.L., Toruner G.A. Immunological characterization and transcription profiling of peripheral blood (PB) monocytes in children with autism spectrum disorders (ASD) and specific polysaccharide antibody deficiency (SPAD): case study // *J. Neuroinflammation.* – 2012. – Vol. 9. – P. 4.

16.Mari-Bauset S., Zazpe I., Mari-Sanchis A. et al. Evidence of the gluten-free and casein-free diet in autism spectrum disorders: a systematic review // *J. Child. Neurol.* – 2014. – Vol. 29(12). – P. 1718–1727.

17.Masi A., Quintana D.S., Glozier N. et al. Cytokine aberrations in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis // *Mol. Psychiatry.* – 2015. – Vol.20(4). – P. 440–446.

18.Melamed I.R., Heffron M., Testori A., Lipe K. A pilot study of high-dose intravenous immunoglobulin 5% for autism: Impact on autism spectrum and markers of neuroinflammation // *Autism Res.* – 2018. – Vol. 11(3). - P. 421-433. 15.

19.Nicolson G.L., Gan R., Nicolson N.L., Haier J. Evidence for *Mycoplasma* spp., *Chlamydia pneumoniae*, and human herpes virus-6 coinfections in the blood of patients with autistic spectrum disorders // *J. Neurosci Res.* – 2007. – Vol. 85(5). – P. 1143–1148.

20.Niederhofer H., Staffen W., Mair A. Immunoglobulins as an alternative strategy of psychopharmacological treatment of children with autistic disorder // *Neuropsychopharmacology.* – 2003. – Vol. 28(5). – P. 1014–1015.

21.Plioplys A.V. Intravenous immunoglobulin treatment of children with autism // *J. Child. Neurol.* – 1998. – Vol. 13(2). – P. 79–82.

22.Pu D., Shen Y., Wu J. Association between MTHFR gene polymorphisms and the risk of autism spectrum disorders: a meta-analysis // *Autism Res.* – 2013. – Vol. 6(5). – P. 384–392.

23. Sadeghiyeh T., Dastgheib S.A., Mirzaee-Khoramabadi K. et al. Association of MTHFR 677C>T and 1298A>C polymorphisms with susceptibility to autism: A systematic review and meta-analysis // *Asian. J. Psychiatr.* – 2019. – Vol. 46. – P. 54–61.
24. Saghazadeh A., Ataenia B., Keynejad K. A meta-analysis of pro-inflammatory cytokines in autism spectrum disorders: Effects of age, gender, and latitude // *J. Psychiatr. Res.* – 2019. – Vol. 115. – P. 90–102.
25. Shaik Mohammad N., Sai Shruti P., Bharathi V., Krishna Prasad C. et al. Clinical utility of folate pathway genetic polymorphisms in the diagnosis of autism spectrum disorders // *Psychiatr. Genet.* – 2016. – Vol. 26(6). – P. 281–286.
26. Stubbs E.G, Budden S.S., Burger D.R. Transfer factor immunotherapy of an autistic child with congenital cytomegalovirus // *J. Autism Dev. Disord.* – 1980. – Vol. 10(4). – P. 451–458.
27. Siscoe K.S., Lohr W.D. L-Methylfolate supplementation in a child with autism and methyltetrahydrofolate reductase, enzyme gene C677TT allele // *Psychiatr. Genet.* – 2017. – Vol. 27(3). – P. 116–119.
28. Torrente F., Ashwood P., Day R. et al. Small intestinal enteropathy with epithelial IgG and complement deposition in children with regressive autism // *Mol. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 7(4). – P. 375–382.
29. Warren R.P., Odell J.D., Warren W.L. et al. Brief report: immunoglobulin A deficiency in a subset of autistic subjects // *J. Autism. Dev. Disord.* – 1997. – Vol. 27(2). – P. 187–192.
30. Warren R.P., Yonk L.J., Burger R.A. et al. Deficiency of suppressor inducer T cells in autism // *Immunol. Invest.* – 1990. Vol. 19. – P. 245–251.

References

1. Maltsev, D. V. (2017), "Efficacy and safety of high-dose IV immunoglobulin therapy in children with autism spectrum disorders associated with genetic deficiency of the folate cycle", *Likars'ka sprava*, vol. 8, pp. 8-24, Uk.

2. Maltsev, D. V. (2017), "Efficacy of combined immunotherapy with Propes and Inflamafertin in the deficiency of natural kings and natural killer Tlymphocytes associated with genetic deficiency of the folate cycle", *Materalny Naukovo-prpaktychnoyi konferentsiyi «Novi dosyahnennya v imunolohiyi ta alerholohiyi»*, 15-16 veresnya 2017 roku, m. Kyiv: *Imunolohiya ta alerholohiya*, vol.1-2, P. 26, Uk.
3. Maltsev, D. V. (2018), "Assessment of immune status in children with autism spectrum disorders associated with genetic deficiency of the folate cycle", *Likars'ka sprava*, vol. 1-2, pp. 11–23, Ru.
4. Maltsev, D. V. (2016), "Stage management of autism spectrum disorders associated with genetic deficiency of the folate cycle", *Mizhnarodnyy nevrolohichnyy zhurnal*, vol. 2 (80), pp. 151–158, Ru.
5. Maltsev, D.V. (2016), "Effectiveness of immunotherapy, etc., deficiency of natural killers and / or natural killer T-lymphocytes in humans", *Imunolohiya ta alerholohiya*, vol. 1, pp. 6–7, Ru.
6. Binstock, T. (2001), "Anterior insular cortex: linking intestinal pathology and brain function in autism-spectrum subgroups", *Med. Hypotheses*, vol. 57 (6), pp. 714–717, En.
7. Binstock, T. (2001), "Intra-monocyte pathogens delineate autism subgroups", *Med. Hypotheses*, vol. 56 (4), pp. 523–531, En.
8. Boris, M. Goldblatt, A. Edelson, S. M. Edelson, PA-C. (2001), "Improvement in children with autism treated with intravenous gamma globulin", *J. Nutr. Environ. Medicine*, vol. 15 (4), P. 1, En.
9. Bradstreet, J. Singh, V. K. El-Dahr, J. (1999), "High dose intravenous immunoglobulin improves symptoms in children with autism", *The international symposium on autism*, Atnhem, Netherlands, En.
10. Connery, K. Tippett, M. Delhey, L. M. "Intravenous immunoglobulin for the treatment of autoimmune encephalopathy in children with autism", *Transl. Psychiatry*, vol. 8 (1), P. 148, En.

11. DelGiudice-Asch, G. Simon, L. Schmeidler, J. (1999), “Brief report: a pilot open clinical trial of intravenous immunoglobulin in childhood autism”, *J. Autism Dev. Disord.* vol. 29 (2), pp. 157–160, En.
12. Fattorusso, A. Di Genova, L. Dell'Isola, GB. et al. (2019), “Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota”, *Nutrients*, vol. 11 (3), more: E521, En.
13. Grechanina, Y. Bugaeva, E. Lisniak, S. et al. (2019), “Successful Rehabilitation of Patient Disabled by the Autistic Spectrum Disorder and the Modified Epigenetic Status (Polymorphisms DRD2 2137 T / T, MTRR 66 A / G, MTHFR 677 C / T, MTHFR 1298 A / C) - Case Report”, *Georgian Med. News*, vol. 290, pp. 124–127, En.
14. Gupta, S. (1999), “Treatment of children with autism with intravenous immunoglobulin”, *J. Child. Neurol.* , vol. 14 (3), pp. 203–205, En.
15. Jyonouchi, H. Geng, L. Streck, D. L. Toruner, G. A. (2012), “Immunological characterization and transcription profiling of peripheral blood (PB) monocytes in children with autism spectrum disorders (ASD) and specific polysaccharide antibody deficiency (SPAD): case study”, *J. Neuroinflammation*, Vol. 9, pp. 4, En.
16. Mari-Bauset, S. Zazpe, I. Mari-Sanchis, A. et al. (2014), “Evidence of the gluten-free and casein-free diet in autism spectrum disorders: a systematic review”, *J. Child. Neurol.*, vol. 29 (12), pp. 1718–1727, En.
17. Masi, A. Quintana, D. S. Glozier, N. et al. (2015), “Cytokine aberrations in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis”, *Mol. Psychiatry*, vol.20 (4), pp. 440–446, En.
18. Melamed, I. R. Heffron, M. Testori, A. Lipe, K. (2018), “A pilot study of high-dose intravenous immunoglobulin 5% for autism: Impact on autism spectrum and markers of neuroinflammation”, *Autism Res.* , vol. 11 (3), pp. 421-433, En.
19. Nicolson, G. L. Gan, R. Nicolson, N. L. Haier, J. (2007), “Evidence for *Mycoplasma ssp.*, *Chlamydia pneumoniae*, and human herpes virus-6 coinfections in

the blood of patients with autistic spectrum disorders”, *J. Neurosci Res.* vol. 85 (5), pp. 1143–1148, En.

20. Niederhofer, H. Staffen, W. Mair, A. (2003), “Immunoglobulins as an alternative strategy of psychopharmacological treatment of children with autistic disorder”, *Neuropsychopharmacology*, vol. 28 (5) , pp. 1014–1015, En.

21. Plioplys, A.V. (1998), “Intravenous immunoglobulin treatment of children with autism”, *J. Child. Neurol.*, vol. 13 (2), pp. 79–82, En.

22. Pu, D. Shen, Y. Wu, J. (2013), “Association between MTHFR gene polymorphisms and the risk of autism spectrum disorders: a meta-analysis”, *Autism Res.*, vol. 6(5), pp. 384–392, En.

23. Sadeghiyeh, T. Dastgheib, S. A. Mirzaee-Khoramabadi, K. et al. (2019), “Association of MTHFR 677C>T and 1298A>C polymorphisms with susceptibility to autism: A systematic review and meta-analysis”, *Asian. J. Psychiatr.*, vol. 46, pp. 54-61, En.

24. Saghazadeh A., Ataenia B., Keynejad K. (2019), “A meta-analysis of pro-inflammatory cytokines in autism spectrum disorders: Effects of age, gender, and latitude”. *J. Psychiatr. Res.*, vol. 115, pp. 90–102, En.

25. Shaik, Mohammad N. Sai, Shruti P. Bharathi, V. Krishna, Prasad C. et al. (2016), “Clinical utility of folate pathway genetic polymorphisms in the diagnosis of autism spectrum disorders”, *Psychiatr. Genet.*, vol. 26(6), pp. 281– 286, En.

26. Stubbs, E. G. Budden, S. S. Burger, D. R. (1980), “Transfer factor immunotherapy of an autistic child with congenital cytomegalovirus”, *J. Autism Dev. Disord.*, vol. 10(4), pp. 451–458, En.

27. Siscoe, K. S. Lohr, W. D. (2017), “L-Methylfolate supplementation in a child with autism and methyltetrahydrofolate reductase, enzyme gene C677TT allele”, *Psychiatr. Genet.*, vol. 27(3), pp.116–119, En.

28. Torrente, F. Ashwood, P. Day, R. et al. (2002), “Small intestinal enteropathy with epithelial IgG and complement deposition in children with regressive autism”, *Mol. Psychiatry*, vol. 7(4), pp. 375–382, En.

29. Warren R.P., Odell J.D., Warren W.L. et al. (1997), "Brief report: immunoglobulin A deficiency in a subset of autistic subjects". *J. Autism. Dev. Disord.*, vol. 27(2), pp 187–192, En.

30. Warren R.P., Yonk L.J., Burger R.A. et al. (1990), "Deficiency of suppressor inducer T cells in autism". *Immunol. Invest.*, vol. 19, pp 245–251, En.