

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) 100-85-95.

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6615-3072>

**ПРОБЛЕМА РАССТРОЙСТВ СПЕКТРА АУТИЗМА,  
АССОЦИИРОВАННЫХ С ГЕНЕТИЧЕСКИМ ДЕФИЦИТОМ  
ФОЛАТНОГО ЦИКЛА, КАК ПРОЯВЛЕНИЯ  
ИММУНОДЕФИЦИТНОЙ БОЛЕЗНИ**

**Анотація**

**Мальцев Д. В.**, кандидат медичних наук, завідувач лабораторії імунології та молекулярної біології НДІ ЕКМ НМУ імені О. О. Богомольця; м. Київ, Україна. **Проблема розладів спектру аутизму, асоційованих з генетичним дефіцитом фолатного циклу, як прояву імунодефіцитної хвороби**

**Ключові слова:** аутизм, фолатний цикл, НК-, НКТ-клітини, імунодефіцит.

**Постановка проблеми.** Останнім часом все більше дослідників вказують на зв'язок розладів аутистичного спектру, асоційованих з первинним фолатним дефіцитом, з імунозалежною патологією.

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** У джерелах наукової літератури описані різні форми первинних імунодефіцитів при розладах аутистичного спектру, а дослідження, присвячені деяким первинним імунним дисфункціям, вказують на підвищений ризик розвитку аутизму.

**Формулювання мети:** провести комплексну оцінку імунного статусу у дітей з розладами аутистичного спектру, асоційованими з генетично детермінованим дефіцитом фолатного циклу.

**Виклад основного матеріалу.** В результаті оцінки імунного статусу встановлено, що майже всі діти з генетичним дефіцитом фолатного циклу були імуноскомпрометованими особами. Основою виявленого імунодефіциту було різко знижене кількість клітин субпопуляцій лімфоцитів з фенотипом CD3-CD16 + CD56 +, що отримали назву природних кілерів (natural killers, NK), і фенотипом CD3 + CD16 + CD56 +, або природних кілерних Т-клітин (natural killer T-cell, NKT) в периферичній крові. Крім цього, набагато рідше серед дітей з аутистичним спектром відзначалися інші порушення імунного статусу: зниження кількості CD8 + Т-лімфоцитів (23%), CD4 + Т-клітин (12%), CD19 + В-лімфоцитів (9% випадків). Дісімуноглобулінемія, що включає ізольовані і комбіновані дефіцити окремих класів і субкласів імуноглобулінів, виявлена в 43% випадків, однак найчастіше була неглибокою і носила транзиторний характер. Гіпоімуноглобулінемія зареєстрована лише в 17% випадків. Дефіцит мієлопероксидази фагоцитів відзначався в 35% випадків і комбінувався з порушеннями в інших ланках імунітету у варіабельній манері. Оскільки в структурі імунодефіциту у дітей з розладами спектру аутизму переважали клітинні порушення імунітету, наявний інфекційний синдром був представлений переважно внутрішньоклітинними патогенами, перш за все - опортуністичними вірусами з сімейства герпесу. Відзначалася підвищена продукція антимозкових антитіл, переважно - проти основного білка мієліну та нейронспецифічної енолази (близько 70%), а також ознаки аутоенсибілізації нейтрофілів (32%) і CD8 + цитотоксичних Т-лімфоцитів (24% випадків) до антигенів мозку. Ознаки антимієлінового аутоімунітету корелювали з радіологічними проявами лейкоенцефалопатії. Серед проявів антинейронального аутоімунітету найчастіше виявлялася продукція аутоантитіл до глутамінової декарбоксилази нейронів (GADA) - в 61% випадків, рідше - до калієвих каналів нервових клітин (34% випадків). У деяких пацієнтів мала місце аутоімунізація до амфіфізіну (19%) і рецепторів до N-метил-D-аспартату (NMDA) (3%).

**Висновки і перспективи подальших досліджень.** Імунна дисфункція при розладах спектра аутизму має варіабельний імунологічний фенотип, однак дефіцити NK-, NKT-клітин, CD8 + Т-лімфоцитів і мієлопероксидази є найбільш типовими ознаками хвороби. Найімовірніше, це нова форма первинного імунодефіциту, що потребує подальшого вивчення.

### **Аннотація**

**Мальцев Д. В.,** кандидат медичинських наук, завідує лабораторією імунології і молекулярної біології НІІ ЕКМ НМУ імені А. А. Богомольця; г. Київ, Україна. **Проблема расстройств спектра аутизма, ассоциированных с генетическим дефицитом фолатного цикла, как проявления иммунодефицитной болезни.**

**Ключевые слова:** аутизм, фолатный цикл, NK-, NKT-клетки, иммунодефицит.

**Постановка проблемы.** В последнее время все больше исследователей указывают на связь расстройств аутистического спектра, ассоциированных с первичным фолатным дефицитом, с иммунозависимой патологией.

**Анализ последних исследований и публикаций.** В источниках научной литературы описаны различные формы первичных иммунодефицитов при расстройствах аутистического спектра, а исследования, посвященные некоторым первичным иммунным дисфункциям, указывают на повышенный риск развития аутизма.

**Формулировка цели:** провести комплексную оценку иммунного статуса у детей с расстройствами аутистического спектра, ассоциированными с генетически детерминированным дефицитом фолатного цикла.

**Изложение основного материала.** В результате оценки иммунного статуса установлено, что почти все дети с генетическим дефицитом фолатного цикла были иммуноскомпрометированными лицами. Основой выявленного иммунодефицита было резко сниженное количество клеток субпопуляций лимфоцитов с фенотипом CD3–CD16+CD56+, получившие

название естественных киллеров (natural killers, NK), и фенотипом CD3+CD16+CD56+, или естественных киллерных Т-клеток (natural killer T-cell, NKT) в периферической крови. Помимо этого, гораздо реже среди детей с аутистическим спектром отмечались другие нарушения иммунного статуса: снижение количества CD8+ Т-лимфоцитов (23%), CD4+ Т-клеток (12%), CD19+ В-лимфоцитов (9% случаев). Дисиммуноглобулинемия, включающая изолированные и комбинированные дефициты отдельных классов и субклассов иммуноглобулинов, выявлена в 43% случаев, однако была неглубокой и носила транзиторный характер. Гипоиммуноглобулинемия зарегистрирована в 17% случаев. Дефицит миелопероксидазы фагоцитов отмечался в 35% случаев и комбинировался с нарушениями в других звеньях иммунитета в вариабельной манере. Поскольку в структуре иммунодефицита у детей с расстройствами спектра аутизма преобладали клеточные нарушения иммунитета, имеющийся инфекционный синдром был представлен преимущественно внутриклеточными патогенами, прежде всего – оппортунистическими вирусами из семейства герпеса. Отмечалась повышенная продукция антимозговых антител, преимущественно – против основного белка миелина и нейронспецифической энтолазы (около 70%), а также признаки аутосенсбилизации нейтрофилов (32%) и CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов (24 % случаев) к антигенам мозга. Признаки антимиелинового аутоиммунитета коррелировали с радиологическими проявлениями лейкоэнцефалопатии. Среди проявлений антинеуронального аутоиммунитета чаще всего выявлялась продукция аутоантител к глутаминовой декарбоксилазе нейронов (GADA) – в 61% случаев, реже – к калиевым каналам нервных клеток (34% случаев). У некоторых пациентов имела место аутоиммунизация к амфифизину (19%) и рецепторам к N-метил-D-аспартату (NMDA) (3%).

**Выводы и перспективы дальнейших исследований.** Иммунная дисфункция при расстройствах спектра аутизма имеет вариабельный иммунологический фенотип, однако дефициты NK-, NKT-клеток, CD8+ Т-

лимфоцитов и миелопероксидазы являются наиболее типичными признаками болезни. По-видимому, это новая форма первичного иммунодефицита, требующая дальнейшего изучения.

### **Annotation**

**Maltsev D. V.**, Ph.D., Head of Laboratory of Immunology and Molecular Biology, Scientific-Research Institute of Experimental and Clinical Medicine at the O. Bogomolets NMU; Kyiv, Ukraine. **The problem of autism spectrum disorders associated with the genetic deficiency of the folate cycle as a manifestation of the immunodeficiency disease.**

**Key words:** autism, folate cycle, NK-, NKT-cells, immunodeficiency.

**Formulation of the problem.** Recently, more researchers have pointed out the association of autistic spectrum disorders, associated with primary folate deficiency, with immune-related pathology.

**Analysis of recent research and publications.** The sources of scientific literature describe various forms of primary immunodeficiency disorders in autistic spectrum disorders, and studies on some primary immune dysfunctions indicate an increased risk of developing autism.

**Target formulation:** To conduct a comprehensive assessment of the immune status in children with autism spectrum disorders associated with a genetically determined folate cycle deficiency.

**The presentation of the main material.** As a result of assessing the immune status, it was found that almost all children with a genetic deficiency in the folate cycle were immunocompromised individuals. The basis of the identified immunodeficiency was a sharply reduced number of cells of lymphocyte subpopulations with the phenotype CD3 – CD16 + CD56 +, called natural killers (natural killers, NK), and the phenotype CD3 + CD16 + CD56 +, or natural killer T cells (natural killer T-cell, NKT) in peripheral blood. In addition, other disorders of the immune status were much less common among children with autistic spectrum: a decrease in the number of CD8 + T-lymphocytes (23%), CD4 + T-cells (12%),

CD19 + B-lymphocytes (9% of cases). Disimmunoglobulinemia, including isolated and combined deficiencies of classes and subclasses of immunoglobulins, was detected in 43% of cases, but more often it was shallow and was transient in nature. Hypoimmunoglobulinemia is registered only in 17% of cases. Phagocytic myeloperoxidase deficiency was noted in 35% of cases and was combined with disturbances in other parts of the immune system in a variable manner. Since the immune deficiency in children with autism spectrum disorders was dominated by cellular immunity disorders, the existing infectious syndrome was represented mainly by intracellular pathogens, the majority - opportunistic viruses from family herpes. There was an increased production of anti-brain antibodies, mainly against the myelin basic protein and neuron-specific enolase (about 70%), as well as signs of autosensitization of neutrophils (32%) and CD8 + cytotoxic T-lymphocytes (24% of cases) to brain antigens. Signs of anti-myelin autoimmunity correlated with radiological manifestations of leukoencephalopathy. Among the manifestations of anti-neuronal autoimmunity, the production of autoantibodies to glutamine decarboxylase neurons (GADA) was most often detected - in 61% of cases, less often - to potassium channels of nerve cells (34% of cases). Some patients had autoimmunization to amphiphysin (19%) and receptors for N-methyl-D-aspartate (NMDA) (3%).

**Conclusions and prospects for further research.** Immune dysfunction in autism spectrum disorders has a variable immunological phenotype, however, deficiencies of NK-, NKT-cells, CD8 + T-lymphocytes and myeloperoxidase are the most typical signs of the disease. Apparently, this is a new form of primary immunodeficiency, requiring further study.

**Ключевые слова:** аутизм, фолатный цикл, NK-, NKT-клетки, иммунодефицит.

**Постановка проблемы.** Расстройства психики аутистического спектра являются актуальной проблемой психиатрии, которая до сих пор не нашла

своего решения. В последнее время все больше исследователей указывают на связь расстройств аутистического спектра, ассоциированных с первичным фолатным дефицитом, с иммунозависимой патологией.

**Анализ последних исследований и публикаций.** В источниках научной литературы описаны различные формы первичных иммунодефицитов при расстройствах аутистического спектра, а исследования, посвященные некоторым первичным иммунным дисфункциям, указывают на повышенный риск развития аутизма; также продемонстрирована связь проявлений аутизма с некоторыми локусами гистосовместимости, подобно ряду аутоиммунных и аллергических синдромов [13, 14]. Имеются неединичные сообщения о появлении аутизма у взрослых и детей после перенесенных эпизодов нейроинфекций, преимущественно – оппортунистического спектра [3, 4]. Более того, результаты ряда клинических испытаний указывают на пользу от применения иммунотерапии у пациентов с расстройствами аутистического спектра [2]. Описаны различные формы иммунодефицитов неуточненного происхождения у детей с аутистическим спектром. Так, Santaella M.L. с соавт. показали, что избирательный дефицит IgA встречается среди пациентов с расстройствами аутистического спектра в 10,3 %, тогда как в контрольной группе здоровых детей – лишь в 1,6 % случаев [12]. Russo A.J. с соавт. продемонстрировали тесную связь между расстройствами аутистического спектра и дефицитом миелопероксидазы нейтрофилов [11]. Reinert P. с соавт. описали 20 случаев коревого подострого склерозирующего энцефалита с прогрессирующими психическими нарушениями у пациентов с избирательным клеточным дефицитом к вирусу кори [10]. Juonouchi H. с соавт. показали ассоциацию расстройств аутистического спектра у детей с избирательным дефицитом специфических антиполисахаридных антител и дисфункцией моноцитов [6]. Известна также ассоциация PANDAS и синдрома Туретта с избирательным дефицитом IgA [7], а рефрактерных эпилепсий у детей – с дефицитами субклассов IgG [9]. Все эти весомые

аргументы заставляют обратить более пристальное внимание на роль иммунозависимых механизмов в патогенезе аутистических психических нарушений.

**Формулировка цели:** провести комплексную оценку иммунного статуса у детей с расстройствами аутистического спектра, ассоциированными с генетически детерминированным дефицитом фолатного цикла.

**Изложение основного материала.** В проспективном контролируемом одноцентровом исследовании, проводившемся нами с 2010 по 2015 гг, принимали участие 78 детей с диагнозом расстройств психики аутистического спектра и/или детского церебрального паралича. Это были пациенты из различных регионов Украины в возрасте от 2 до 10 лет, 47 мальчиков и 31 девочка. Контрольную группу составили 34 здоровых ребенка с похожим возрастным и гендерным распределением. Все пациентам проводилось комплексное иммунологическое обследование в Институте иммунологии и аллергологии НМУ имени А.А. Богомольца, которое помимо общего анализа крови, включало изучение субпопуляционного состава лимфоцитов с использованием лазерной проточной цитофлуориметрии (цитофлуориметр Epics X1, США) и метода непрямой иммунофлуоресценции с моноклональными антителами к CD-маркерам с двумя или тремя метками (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3-CD19+, CD3-CD16+CD56+, CD3+CD16+CD56+) (реактивы Beckman Coulter, США). Фагоцитоз оценивали по данным латекс-теста с определением показателя фагоцитоза, фагоцитарного индекса, количества активных фагоцитов и фагоцитарной ёмкости крови, а также по активности ферментов миелопероксидазы (цитофлуориметрия) и НАДФ-оксидазы (НСТ-тест). Сывороточные концентрации иммуноглобулинов основных классов (M, G, A) устанавливали по результатам простой радиальной иммунодиффузии по Манчини. Концентрацию классов IgE, IgD и субклассов IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) в сыворотке крови измеряли при помощи твердофазного иммуноферментного анализа (ВекторБЕСТ, РФ). Оценивали также сывороточные концентрации

известных биомаркеров генетического дефицита фолатного цикла – гомоцистеина, фолиевой кислоты, витаминов В12 и В6. Все дети проходили МРТ головного мозга в конвенционных режимах (Т1- и Т2-взвешенный, FLAIR) на томографах с величиной магнитной индукции не менее 1,5 Тл.

Статистический анализ полученной информации обработан методами структурного и сравнительного анализов при помощи электронной программы Microsoft Excel. С целью установления достоверности отличий результатов применяли Т-критерий Стьюдента с расчетом коэффициента доверительной вероятности  $p$  (параметрический критерий) и число знаков  $Z$  по Урбаху (непараметрический критерий). Для изучения связи между полиморфизмами генов фолатного цикла и показателями иммунного статуса использовали критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона, сравнивая полученное значение с табличным при заданном числе степеней свободы и уровнях достоверности  $p=0,05$  и  $p=0,01$ . При фактических значениях от 5 до 9 применяли дополнительно поправку Йейтса, а при менее 5 – точный тест Фишера.

В результате оценки иммунного статуса установлено, что почти все дети с генетическим дефицитом фолатного цикла были иммуноскомпрометированными лицами, причем отмечались некоторые однотипные нарушения иммунитета. Основой выявленного иммунодефицита было резко сниженное количество клеток субпопуляций лимфоцитов с фенотипом CD3–CD16+CD56+, получившие название естественных киллеров (natural killers, NK), и фенотипом CD3+CD16+CD56+, или естественных киллерных Т-клеток (natural killer T-cell, NKT) в периферической крови. Эти миноритарные субпопуляции крайне важны в осуществлении противовирусного и антиопухолевого иммунитета, что в значительной мере может объяснить избирательное нарушение противовирусной резистентности у детей исследуемой группы, равно как и повышенную склонность к развитию неоплазий, причем преимущественно – вирус-индуцированных форм онкологической патологии, у пациентов с первичным дефицитом

ферментов фолатного цикла. Помимо этого, дефицит NK- и NKT-клеток ассоциирован с повышенной склонностью к развитию аутоиммунных осложнений [5] и гиперчувствительности замедленного типа [13], что согласуется с неоднократно зафиксированным феноменом аномально повышенной продукции аутоантител к мозговым антигенам и непереносимости многих пищевых аллергенов у детей с аутистическим спектром. Дефицит NK- и NKT-клеток также объясняет частое развитие побочных эффектов после вакцинаций, особенно – при введении живой аттенуированной вакцины против кори, краснухи и эпидемического паротита. Указанная форма клеточного иммунодефицита отмечалась среди участников исследуемой группы в 91% случаев, т.е. являлась специфическим признаком, в то время как среди здоровых детей контрольной группы признаки аналогичного иммунологического фенотипа имели место лишь в 27% случаев, причем обычно отмечалось незначительное снижение количества клеток ( $p < 0,05$ ;  $Z < Z_{0,05}$ ).

Помимо этого, гораздо реже среди детей с аутистическим спектром отмечались другие нарушения иммунного статуса: снижение количества CD8+ Т-лимфоцитов (23%), CD4+ Т-клеток (12%), CD19+ В-лимфоцитов (9% случаев). Таким образом, только в 23% случаев был тотальный дефицит всех основных противовирусных субпопуляций лимфоцитов: Т-киллеров, естественных киллеров и естественных киллерных Т-лимфоцитов, причем именно у таких детей отмечалась наибольшая вирусная нагрузка на момент вступления в исследование. Преимущественно имел место избирательный дефицит противовирусных клеток врожденного иммунитета, а количество CD8+ Т-лимфоцитов нередко оказывалось компенсаторно повышенным, что способствовало некоторому уменьшению вирусной нагрузки на организм ребенка. Такую форму иммунодефицита можно было легко идентифицировать в общем анализе крови, зафиксировав аномально малое количество клеток с фенотипом больших гранулярных лимфоцитов. Только у каждого десятого участника исследуемой группы было тотальное снижение

всех исследуемых субпопуляций лимфоцитов, что отражалось в виде лимфопении в общем анализе крови. Нарушения отмечались и в гуморальном звене иммунитета. Дисиммуноглобулинемия, включающая изолированные и комбинированные дефициты отдельных классов и субклассов иммуноглобулинов, выявлена в 43% случаев, однако чаще всего была неглубокой и носила транзиторный характер. Гипоиммуноглобулинемия зарегистрирована лишь в 17% случаев. Дефицит миелопероксидазы фагоцитов отмечался в 35% случаев и комбинировался с нарушениями в других звеньях иммунитета в вариабельной манере.

Изолированный дефицит клеток-киллеров имел место в 19% случаев, так как более чем у половины участников исследуемой группы отмечался расширенный иммунологический фенотип (54%), при котором наряду с выраженным и стойким дефицитом НК- и НКТ-клеток отмечались менее глубокие и преимущественно транзиторные нарушения в других звеньях иммунитета, а именно – дефицит CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, различные виды дисиммуноглобулинемии и дефицит миелопероксидазы фагоцитов (табл. 1, 2).

Таблица 1.

**Сравнительный анализ средних величин показателей иммунного статуса у пациентов групп наблюдения**

<b>Клетка/фактор</b>	<b>X ИГ</b>	<b>X КГ</b>	<b>Статистическая значимость</b>
NK, x10 <sup>9</sup> /л	0,09±0,002	0,22±0,2	p<0,05; Z<Z <sub>0,05</sub>
НКТ, x10 <sup>9</sup> /л	0,02±0,003	0,17±0,4	p<0,05; Z<Z <sub>0,05</sub>
CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты, x10 <sup>9</sup> /л	0,71±0,2	0,94±0,2	p>0,05; Z>Z <sub>0,05</sub>
CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты, x10 <sup>9</sup> /л	3,99±1,1	3,24±1,7	p>0,05; Z>Z <sub>0,05</sub>
CD19 <sup>+</sup> В-лимфоциты, x10 <sup>9</sup> /л	0,48±0,1	0,37±0,5	p>0,05; Z>Z <sub>0,05</sub>
Миелопероксидаза, %	61,2±7,2	92,8±3,3	p<0,05; Z<Z <sub>0,05</sub>
IgM, г/л	0,91±0,3	1,12±0,5	p>0,05; Z>Z <sub>0,05</sub>
IgA, г/д	0,67±0,2	0,86±0,4	p>0,05; Z>Z <sub>0,05</sub>
IgG, г/л	8,81±1,2	7,94±1,1	p>0,05; Z>Z <sub>0,05</sub>
IgE, МЕ/мл	26,11±5,4	19,83±4,6	p>0,05; Z>Z <sub>0,05</sub>
IgG1, г/л	5,1±2,2	5,7±3,5	p>0,05; Z>Z <sub>0,05</sub>
IgG2, г/л	1,8±0,9	1,6±0,7	p>0,05; Z>Z <sub>0,05</sub>
IgG3, г/л	0,8±0,4	0,6±0,4	p>0,05; Z>Z <sub>0,05</sub>
IgG4, г/л	0,3±0,1	0,2±0,09	p>0,05; Z>Z <sub>0,05</sub>

В свете выявленных нами иммунологических данных, представляется очевидным, что, по крайней мере, в части представленных случаев, указанные иммунные нарушения были лишь фрагментами более широкого фенотипа иммунодефицита, ассоциированного с генетическими нарушениями фолатного цикла. Также следует помнить о неклассифицированных аутоиммунных реакциях, включая продукцию аутоантител к антигенам коры головного мозга, о которых сообщали ранее в контексте расстройств аутистического спектра у детей [8, 14].

Таблица 2.

**Результаты измерения отношения шансов и 95% доверительного интервала показателей иммунного статуса у пациентов групп наблюдения**

<b>Дефицит клетки/фактора</b>	<b>N ИГ</b>	<b>N КГ</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
НК и/или НКТ-клетки	71	9	28,17	7,85-56,82*
НК+ НКТ	48	4	12,0	3,93-36,29*
НК-клетки	58	7	11,18	4,34-28,50*
НКТ-клетки	62	6	18,08	6,42-50,41*
CD8+ Т-лимфоциты	18	4	2,25	0,70-7,17
Миелопероксидаза	27	4	3,97	1,27-12,42*

Примечание. \* -  $\alpha=0,05$ .

Поскольку в структуре иммунодефицита у детей с расстройствами спектра аутизма преобладали клеточные нарушения иммунитета, имеющийся инфекционный синдром был представлен преимущественно внутриклеточными патогенами, прежде всего – оппортунистическими вирусами из семейства герпеса. Ранее о такой ассоциации сообщал Binstock T. [1]. Комбинация клеточного иммунодефицита с расстройствами гуморального иммунитета опосредовала повышенную чувствительность к стрептококку и связанной с этим патогеном форме нейроревматизма в виде PANDAS, а дефицит миелопероксидазы – склонность к кандидозу (рис. 1). Помимо инфекционных проявлений, иммунодефицит, отмечающийся у детей с расстройствами спектра аутизма, ассоциированными с генетическим

дефицитом фолатного цикла, приводил к аутоиммунным и аллергическим синдромам.

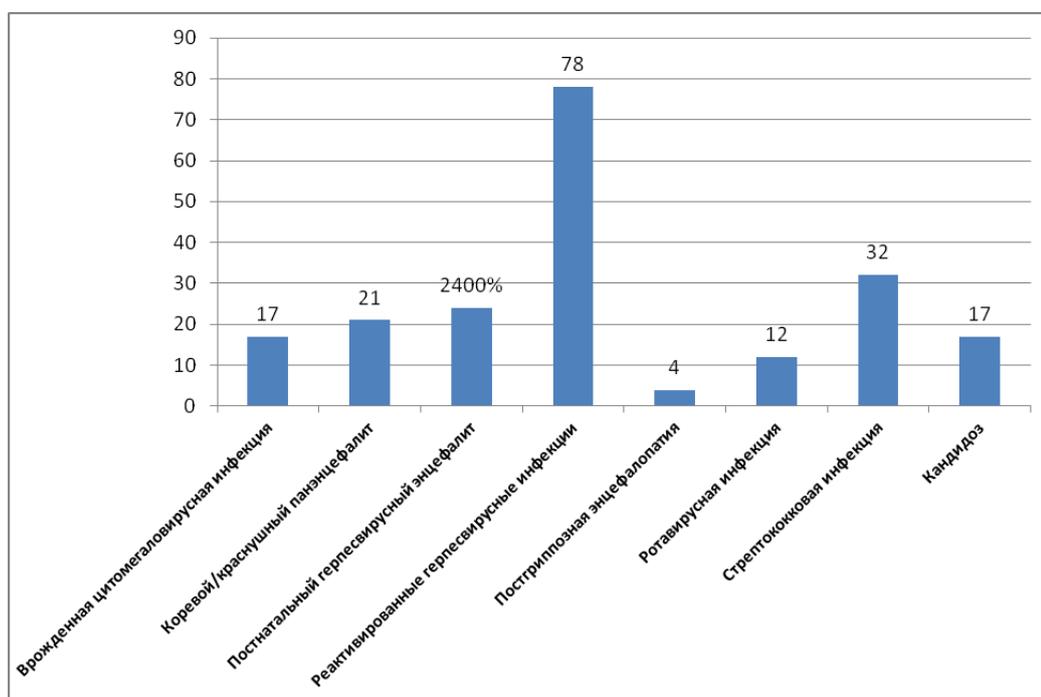


Рис. 1. Структура инфекционного синдрома у пациентов с генетическим дефицитом фолатного цикла (n=78)

Действительно, у детей исследуемой группы, помимо внутриклеточных инфекций, отмечалась повышенная продукция антимозговых антител, преимущественно – против основного белка миелина и нейронспецифической энлазы (около 70%), а также признаки аутоенсибилизации нейтрофилов (32%) и CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов (24 % случаев) к антигенам мозга (рис. 2). Связь хронических вирусных инфекций и аутоенсибилизации к мозговым антигенам, например, из-за механизма молекулярной мимикрии, хорошо известна, в частности – при рассеянном склерозе. По-видимому, генетический дефицит фолатного цикла способствовал как снижению резистентности к внутриклеточным патогенам, так и индукции аутоиммунных реакций, что указывает на нарушение иммунного статуса у таких пациентов. Тем более, что ранее уже

неоднократно сообщали о повышенном риске развития рассеянного склероза при генетическом дефиците цикла фолиевой кислоты.

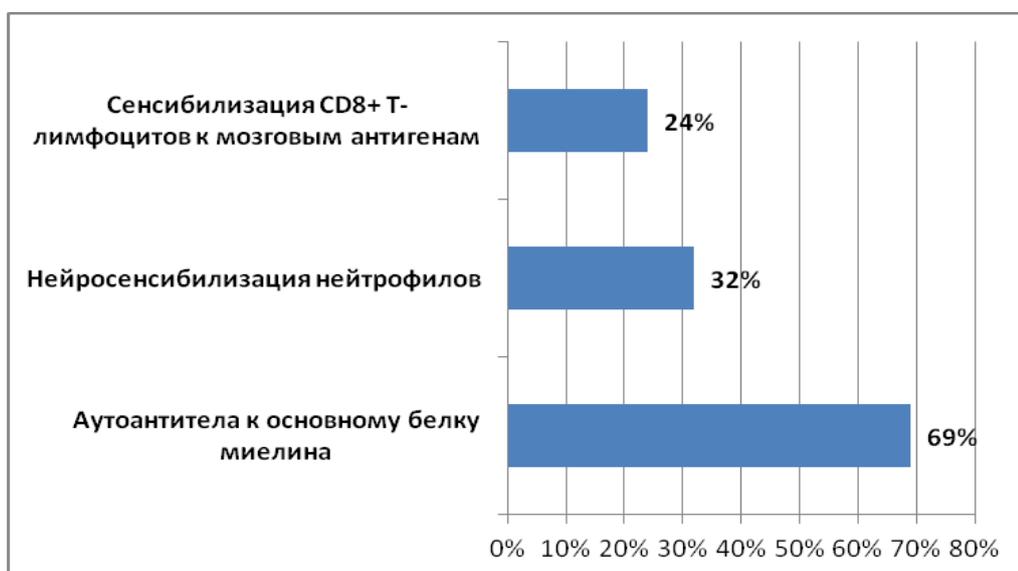


Рис. 2. Структура проявлений антимиелинового аутоиммунитета у детей исследуемой группы (n=78)

Этот антимиелиновый аутоиммунитет был не простым свидетелем, а активным участником патологического процесса, поскольку коррелировал с проявлениями лейкоэнцефалопатии. Наряду с оппортунистическими вирусами, антимиелиновые аутоиммунные реакции следует рассматривать как причину нарушения развития миелина в полушариях большого мозга, особенно – в перивентрикулярных участках теменных долей, у детей с расстройствами спектра аутизма. Тяжесть лейкоэнцефалопатии широко варьирует и связана как с интенсивностью аутоиммунной реакции, так и с выраженностью психических нарушений. Ниже приведен спектр радиологических проявлений лейкоэнцефалопатии у детей с расстройствами спектра аутизма, ассоциированными с генетическим дефицитом фолатного цикла (рис. 3).

Рис. 3. Гетерогенность проявлений лейкоэнцефалопатии у детей с генетическим нарушением фолатного цикла (А - незрелость головного мозга и диффузное нарушение миелинизации; Б - обширная перивентрикулярная демиелинизация, напоминающая лейкодистрофию; В – выраженная билатеральная демиелинизация в теменных долях перивентрикулярно, дизгенезия мозга, деформация желудочковой системы, Г – ограниченное двустороннее нарушение миелинизации в теменных долях перивентрикулярно; собственные наблюдения).

Кроме того, у детей с расстройствами спектра аутизма, ассоциированными с генетическим дефицитом фолатного цикла, в 33% случаев отмечаются признаки антинейронального аутоиммунитета. Чаще всего выявлялась продукция аутоантител к глутаминовой декарбоксилазе нейронов (GADA) – в 61% случаев, реже – к калиевым каналам нервных клеток (34% случаев). У некоторых пациентов имела место аутоиммунизация к амфифизину (19%) и рецепторам к N-метил-D-аспартату (NMDA) (3%) (рис. 4). Такие антинейрональные аутоантитела известны в контексте учения об аутоиммунных энцефалитах у взрослых и детей, которые проявляются психотическими, эпилептическими, экстрапирамидными и когнитивными расстройствами. Таким образом, наличие антинейрональной аутоиммунизации у детей с расстройствами спектра аутизма может объяснить происхождение некоторых клинических проявлений имеющегося психиатрического заболевания.

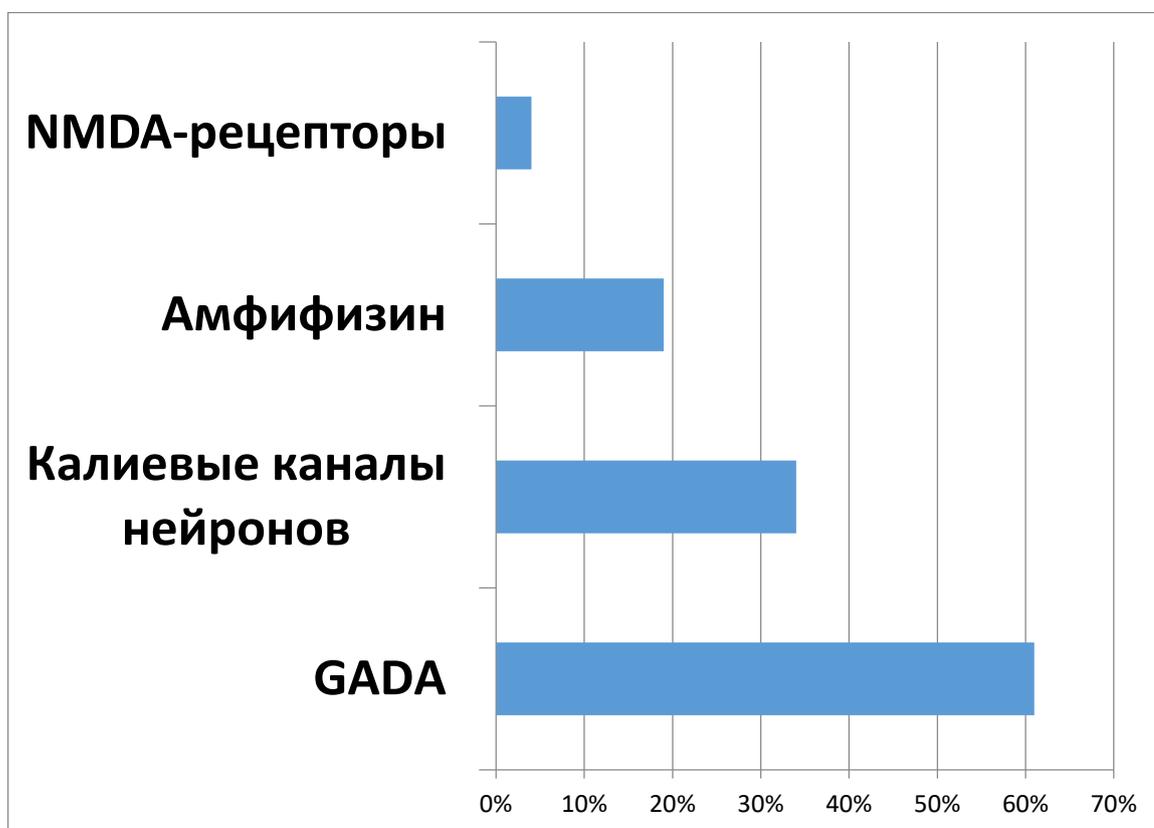


Рис. 4. Структура проявлений антинейронального аутоиммунитета у детей исследуемой группы (n=78)

**Выводы и перспективы дальнейших исследований.** Иммунная дисфункция при расстройствах спектра аутизма имеет переменный иммунологический фенотип, однако дефициты NK-, NKT-клеток, CD8+ Т-лимфоцитов и миелопероксидазы являются наиболее типичными признаками болезни. Преимущественное вовлечение NK- и NKT-клеток предопределяет избирательное и резкое снижение резистентности к внутриклеточным микроорганизмам, включая оппортунистические вирусы, склонность к индукции аутоиммунных реакций к миелину и нейронам и проявлений гиперчувствительности замедленного типа. Данный первичный иммунодефицит позволяет объяснить ключевые особенности широкого клинико-лабораторного фенотипа болезни и объединить, на первый взгляд, разрозненные синдромы, которые часто последовательно или одновременно развиваются у детей с аутистическим спектром, ассоциированным с генетически детерминированным дефицитом фолатного цикла (психиатрический, эпилептический, кишечный, аллергический, инфекционный, ревматический). Также эта новая форма первичного иммунодефицита может быть объектом эффективных терапевтических вмешательств с мультимодальным воздействием, позволяющих достигнуть прогресса в лечении болезни.

#### **Список использованных источников**

1. Binstock, T. (2001), "Intra-monocyte pathogens delineate autism subgroups" *Med. Hypotheses*, vol. 56(4), pp. 523–531.
2. 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.
3. Engman, M.L., Sundin, M., Miniscalco, C. (2015), "Prenatal acquired cytomegalovirus infection should be considered in children with autism" *Acta Paediatr*, vol. 104(8), pp. 792–795.

4. Ghaziuddin, M., Al-Khoury, I., Ghaziuddin, N. "Autistic symptoms following herpes encephalitis" *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry*, vol. 11(3), pp. 142–146.
5. Inaoka, M. (2005), "Innate immunity and hypersensitivity syndrome" *Toxicology*. vol. 209(2), pp. 161–163.
6. 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.
7. Kawikova, I., Grady, B.P., Tobiasova, Z. et al. (2010), "Children with Tourette's syndrome may suffer immunoglobulin A dysgammaglobulinemia: preliminary report" *Biol. Psychiatry*, vol. 67(7), pp. 679–683.
8. Mora, M., Quintero, L., Cardenas, R. (2009) "Association between HSV-2 infection and serum anti-rat brain antibodies in patients with autism" *Invest. Clin.*, vol. 50(3), pp. 315–326.
9. Plebani, A., Duse, M., Tiberti, S. (1988), "Intravenous gamma-globulin therapy and serum IgG subclass levels in intractable childhood epilepsy" *Monogr. Allergy*, vol. 23, pp. 204–215.
10. Reinert, P., Moulias, R., Goust, J.M. (1972), "Demonstration of cellular immunity deficiency limited to measles virus in 20 cases of subacute sclerosing leukoencephalitis" *Arch. Fr. Pediatr*, vol. 29(6), pp. 655–665.
11. Russo, A.J., Krigsman, A., Jepson, B., Wakefield, A. (2009), "Low serum myeloperoxidase in autistic children with gastrointestinal disease" *Clinical and Experimental Gastroenterology*, vol. 2, pp. 85–94.
12. Santaella, M.L., Varela, Y., Linares, N., Disdier, O.M. (2008), "Prevalence of autism spectrum disorders in relatives of patients with selective immunoglobulin A deficiency" *P. R. Health. Sci J*, vol. 27(3), pp. 204–208.
13. Schleinitz, N., Vély, F., Harlé, J.N., Vivier, E. (2010), "Natural killer cells in human autoimmune diseases" *Immunology*, vol. 131(4), pp. 451–458.

14. Singh, V.K., Lin, S.X., Yang, V.C. (1998), “Serological association of measles virus and human herpesvirus-6 with brain autoantibodies in autism” *Clin. Immunol. Immunopathol*, vol. 89(1), pp. 105–108.

### References

1. Binstock, T. (2001), “Intra-monocyte pathogens delineate autism subgroups”, *Med. Hypotheses*, vol. 56(4), pp. 523–531.
2. DelGiudice-Asch, G. Simon, L. and 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.
3. Engman, M.L. Sundin, M. and Miniscalco, C. (2015), “Prenatal acquired cytomegalovirus infection should be considered in children with autism”, *Acta Paediatr*, vol. 104(8), pp. 792–795.
4. Ghaziuddin, M. Al-Khoury, I. and Ghaziuddin, N. “Autistic symptoms following herpes encephalitis”, *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry*, vol. 11(3), pp. 142–146.
5. Inaoka, M. (2005), “Innate immunity and hypersensitivity syndrome”, *Toxicology*, vol. 209(2), pp. 161–163.
6. Jyonouchi, H. Geng, L. Streck, D.L. and 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.
7. Kawikova, I. Grady, B.P. and Tobiasova, Z. et al. (2010), “Children with Tourette's syndrome may suffer immunoglobulin A dysgammaglobulinemia: preliminary report”, *Biol. Psychiatry*, vol. 67(7), pp. 679–683.
8. Mora, M. Quintero, L. and Cardenas, R. (2009) “Association between HSV-2 infection and serum anti-rat brain antibodies in patients with autism”, *Invest. Clin.*, vol. 50(3), pp. 315–326.

9. Plebani, A. Duse, M. and Tiberti, S. (1988), "Intravenous gamma-globulin therapy and serum IgG subclass levels in intractable childhood epilepsy", *Monogr. Allergy*, vol. 23, pp. 204–215.
10. Reinert, P. Moulias, R. and Goust, J.M. (1972), "Demonstration of cellular immunity deficiency limited to measles virus in 20 cases of subacute sclerosing leukoencephalitis", *Arch. Fr. Pediatr*, vol. 29(6), pp. 655–665.
11. Russo, A.J. Krigsman, A. Jepson, B. and Wakefield, A. (2009), "Low serum myeloperoxidase in autistic children with gastrointestinal disease", *Clinical and Experimental Gastroenterology*, vol. 2, pp. 85–94.
12. Santaella, M.L. Varela, Y. Linares, N. and Disdier, O.M. (2008), "Prevalence of autism spectrum disorders in relatives of patients with selective immunoglobulin A deficiency", *P. R. Health. Sci J*, vol. 27(3), pp. 204–208.
13. Schleinitz, N. Vély, F. Harlé, J.N. and Vivier, E. (2010), "Natural killer cells in human autoimmune diseases", *Immunology*, vol. 131(4), pp. 451–458.
14. Singh, V.K. Lin, S.X. and Yang, V.C. (1998), "Serological association of measles virus and human herpesvirus-6 with brain autoantibodies in autism", *Clin. Immunol. Immunopathol*, vol. 89(1), pp. 105–108.