

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

АЛГОРИТМ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДІТЯМ ІЗ РОЗЛАДАМИ СПЕКТРУ АУТИЗМУ, АСОЦІЙОВАНИМИ З ГЕНЕТИЧНИМ ДЕФІЦИТОМ ФОЛАТНОГО ЦИКЛУ

Анотація

Мальцев Д. В., кандидат медичних наук, завідувач лабораторії імунології та молекулярної біології НДІ ЕКМ НМУ імені О. О. Богомольця; м. Київ, Україна. **Алгоритм надання медичної допомоги дітям із розладами спектру аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу.**

Ключові слова: діти, розлади спектру аутизму, генетичний дефіцит фолатного циклу, надання медичної допомоги, протокол.

Постановка проблеми. Регламентування надання медичної допомоги дітям з розладами психіки спектру аутизму, які асоційовані з мутаціями/поліморфізмами генів ензимів циклу фолієвої кислоти, потребувало розробки відповідного алгоритму надання медичної допомоги.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Генетичний дефіцит фолатного циклу – поширений в популяції генетичний розлад, пов'язаний з порушення процесів метилювання ДНК і гіпергомоцистеїнемією, має різні клінічні прояви протягом різних періодів онтогенезу, зумовлюючи розвиток

аутизму у дітей раннього віку. Дані, що містяться у цьому протоколі, базуються на результатах мета-аналізів і систематичних оглядів рандомізованих контрольованих досліджень, власне рандомізованих контрольованих клінічних досліджень та нерандомізованих контрольованих досліджень, опублікованих в міжнародних наукометричних базах даних рецензованих періодичних видань PubMed, Embase, SCOPUS. Інформація, наведена в протоколі, значною мірою ґрунтується на даних, наведених і систематизованих в науковій монографії (Мальцев Д.В. Розлади спектру аутизму у дітей з дефіцитом фолатного циклу, 2016).

Формулювання мети. Мета надання медичної допомоги полягає в забезпеченні прогресу в психічному розвитку та усуненні проявів аутистичності в дитини шляхом забезпечення нейропротекторного і нейрорегенераторного ефектів застосовуваних терапевтичних втручань.

Виклад основного матеріалу. Нейропротекторний ефект полягає в усуненні або пригніченні механізмів пошкодження ЦНС, - здебільшого імунозалежних процесів (системного запалення, опортуністичних та умовно патогенних інфекцій, антинейронального автоімунітету та ін.). Нейрорегенерація є наслідком активації обміну речовин в ЦНС завдяки ноотропній терапії лікарських засобів та стимуляції ремієлінізації при проведенні імуноглобулінотерапії. Медична допомога надається етапно, ступінчасто, згідно з сучасним розумінням патогенезу хвороби. Основний препарат – в/в імуноглобулін людини, який має комплексний позитивний вплив на стан ЦНС дітей з розладами спектру аутизму завдяки протизапальному, імуномодулюючому, антимікробному та ремієлінізуючому впливам. Протягом курсу терапії, цей препарат поєднують з антимікробними, ноотропними, гепато- та імунотропними ліками, засобами детоксикації та метаболічної підтримки в певній послідовності згідно з сучасним розумінням патогенезу хвороби і

результатами параклінічних лабораторних досліджень, що отримують при катамнестичному спостереженні дитини.

Висновки та перспективи подальших досліджень. При оцінці ефективності проведеного лікування і визначенні потреби в подальшій терапії згідно протоколу, враховують комплекс чинників, включаючи динаміку психічних розладів за шкалами оцінки важкості розладів спектру аутизму, динаміку скорочення обсягів зон порушеної мієлінізації на МР-знімках головного мозку, зміни біоелектричної активності кори головного мозку на ЕЕГ, відновлення роботи ШКТ за клінічними даними та результатами копрограми, результати лабораторних параклінічних тестів, включаючи ознаки нормалізації імунного статусу, пригнічення автоімунітету до нейронів та зменшення/усунення аномального мікробного навантаження на організм дитини.

Аннотация

Мальцев Д. В., кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией иммунологии и молекулярной биологии НИИ ЭКМ НМУ имени А. А. Богомольца; г. Киев, Украина. **Алгоритм оказания медицинской помощи детям с расстройствами спектра аутизма, ассоциированными с генетическим дефицитом фолатного цикла.**

Ключевые слова: дети, расстройства спектра аутизма, генетический дефицит фолатного цикла, оказания медицинской помощи, протокол.

Постановка проблемы. Регламентирование оказания медицинской помощи детям с расстройствами психики спектра аутизма, которые ассоциированы с мутациями / полиморфизмом генов ферментов цикла фолиевой кислоты, потребовало разработки соответствующего алгоритма оказания медицинской помощи.

Анализ последних исследований и публикаций. Генетический дефицит фолатного цикла - распространенный в популяции генетическое расстройство, связанное с нарушением процессов метилирования ДНК и гипергомоцистеинемией, имеет различные клинические проявления в течение различных периодов онтогенеза, вызывая развитие аутизма у детей раннего возраста. Данные, содержащиеся в этом протоколе, базируются на результатах мета-анализов и систематических обзоров рандомизированных контролируемых исследований, собственно рандомизированных контролируемых клинических исследований и нерандомизированных контролируемых исследований, опубликованных в международных наукометрических базах данных рецензируемых периодических изданий PubMed, Embase, SCOPUS. Информация, приведенная в протоколе, в значительной степени основывается на данных, приведенных и систематизированных в научной монографии (Мальцев Д.В. Расстройства спектра аутизма у детей с дефицитом фолатного цикла, 2016).

Формулировка цели. Цель оказания медицинской помощи состоит в обеспечении прогресса в психическом развитии и устранении проявлений аутистичности у ребенка путем обеспечения нейропротекторного и нейрорегенераторного эффектов применяемых терапевтических вмешательств.

Изложение основного материала. Нейропротекторный эффект заключается в устранении или угнетении механизмов повреждения ЦНС, - в основном иммунозависимых процессов (системного воспаления, оппортунистических и условно патогенных инфекций, антинеуронального аутоиммунитету и др.). Нейрорегенерации является следствием активации обмена веществ в ЦНС благодаря ноотропному терапии лекарственных средств и стимуляции ремиелинизация при проведении иммуноглобулинотерапии. Медицинская помощь оказывается этапно, ступенчато, согласно современным

пониманием патогенеза болезни. Основной препарат - в / в иммуноглобулин человека, который имеет комплексное положительное влияние на состояние ЦНС детей с расстройствами спектра аутизма благодаря противовоспалительным, иммуномодулирующим, антимикробного и ремиелинизирующему воздействию. В течение курса терапии, этот препарат сочетают с антимикробными, ноотропными, гепато- и иммуностимулирующими лекарствами, средствами детоксикации и метаболической поддержки в определенной последовательности согласно современному пониманию патогенеза болезни и результатами параклинических лабораторных исследований, получают при катamnестическом наблюдении ребенка.

Выводы и перспективы дальнейших исследований. При оценке эффективности проводимого лечения и определении потребности в дальнейшей терапии согласно протоколу, учитывают комплекс факторов, включая динамику психических расстройств по шкалам оценки тяжести расстройств спектра аутизма, динамику сокращения объемов зон возбужденного миелинизации на МР-снимках головного мозга, изменения биоэлектрической активности коры головного мозга на ЭЭГ, восстановление работы ЖКТ по клиническим данным и результатам копрограммы, результаты лабораторных параклинических тестов, включая признаки нормализации иммунного статуса, угнетение аутоиммунитета к нейронам и уменьшение / устранение аномальной микробной нагрузки на организм ребенка.

Annotation

Maltsev D.V., PhD of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Immunology and Molecular Biology of the Bogomolets National Medical University; Kyiv, Ukraine.
Algorithm for Providing Medical Care to Children with Autism Spectrum Disorders Associated with Genetic Deficiency of the Folate Cycle.

Key words: children, autism spectrum disorders, genetic deficiency of the folate cycle, medical care, protocol.

Formulation of the problem. The regulation of medical care for children with mental disorders of the autism spectrum, which are associated with mutations / polymorphisms of genes of folic acid cycle enzymes, required the development of an appropriate algorithm for medical care.

Analysis of recent research and publications. Genetic deficiency of the folate cycle - a common genetic disorder in the population, associated with disruption of DNA methylation and hyperhomocysteinemia, has different clinical manifestations during different periods of ontogenesis, leading to the development of autism in young children. The data contained in this protocol are based on the results of meta-analyzes and systematic reviews of randomized controlled trials, actually randomized controlled clinical trials and non-randomized controlled trials published in international scientometric databases of peer-reviewed periodicals PubMUS, Embase, SCOP. The information provided in the protocol is largely based on the data presented and systematized in a scientific monograph (Maltsev DV Disorders of the autism spectrum in children with folate deficiency, 2016).

Formulating the purpose of the article. The purpose of medical care is to ensure progress in mental development and eliminate the manifestations of autism in children by providing neuroprotective and neuroregenerative effects of therapeutic interventions.

The presentation of the main material. The neuroprotective effect is to eliminate or suppress the mechanisms of CNS damage - mostly immune-dependent processes (systemic inflammation, opportunistic and opportunistic infections, antineuronal autoimmunity, etc.). Neuroregeneration is a consequence of activation of metabolism in the CNS due to nootropic drug therapy and stimulation of remyelination during immunoglobulin therapy. Medical care is provided in stages, in

stages, according to the modern understanding of the pathogenesis of the disease. The main drug is intravenous human immunoglobulin, which has a complex positive effect on the CNS of children with autism spectrum disorders due to anti-inflammatory, immunomodulatory, antimicrobial and remyelinating effects. During the course of therapy, this drug is combined with antimicrobial, nootropic, hepato- and immunotropic drugs, detoxification and metabolic support in a certain sequence in accordance with the current understanding of the pathogenesis of the disease and the results of paraclinical laboratory studies obtained by follow-up.

Conclusions and prospects for further research. When assessing the effectiveness of treatment and determining the need for further therapy according to the protocol, take into account a range of factors, including the dynamics of mental disorders on the scales for assessing the severity of autism spectrum disorders, the dynamics of reduction of myelinated areas on MR images of the brain, changes in bioelectrical activity EEG, restoration of gastrointestinal function according to clinical data and coprogram results, results of laboratory paraclinical tests, including signs of normalization of immune status *su*, suppression of autoimmunity to neurons and reduction / elimination of abnormal microbial load on the child's body.

Ключові слова: діти, розлади спектру аутизму, генетичний дефіцит фолатного циклу, надання медичної допомоги, протокол.

Постановка проблеми. Регламентування надання медичної допомоги дітям з розладами психіки спектру аутизму, які асоційовані з мутаціями/поліморфізмами генів ензимів циклу фолієвої кислоти, потребувало розробки відповідного алгоритму надання медичної допомоги.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Дані, що містяться у цьому протоколі, базуються на результатах мета-аналізів і систематичних оглядів

рандомізованих контрольованих досліджень, власне рандомізованих контрольованих клінічних досліджень та нерандомізованих контрольованих досліджень, опублікованих в міжнародних наукометричних базах даних рецензованих періодичних видань PubMed, Embase, SCOPUS [22]. Інформація, наведена в протоколі, значною мірою ґрунтується на даних, наведених і систематизованих в науковій монографії (Мальцев Д.В. Розлади спектру аутизму у дітей з дефіцитом фолатного циклу, 2016).

Генетичний дефіцит фолатного циклу – поширений в популяції генетичний розлад, пов'язаний з порушення процесів метилювання ДНК і гіпергомоцистеїнемією, має різні клінічні прояви протягом різних періодів онтогенезу, зумовлюючи розвиток аутизму у дітей раннього віку [24], на що вказують результати мета-аналізів рандомізованих контрольованих клінічних досліджень 2013 [22] та 2019 років [23]. При дефіциті фолатного циклу відзначається три мішені – ЦНС, кишківник, імунна система [6, 27]. Центральним є ураження імунної системи з формуванням особливої форми імунодефіциту, що в свою чергу обумовлює імунозалежне ураження кишківника і нервової системи [3]. Імунодефіцит опосередковує зниження резистентності до певного переліку мікроорганізмів, що можуть бути причиною безпосереднього ураження мозку, індукції системної запальної реакції з нейротропним ефектом або антинейронального автоімунітету [10]. Спектр відомих небезпечних мікроорганізмів включає віруси групи герпесу, вірус ТТ, мікоплазму і хламідію пневмонії, токсоплазму, ієрсинію, боррелії, кандиду альбіканс, піогенний стрептокок, віруси кору і червінки [6, 7, 15, 19].

Формулювання мети. Мета надання медичної допомоги полягає в забезпеченні прогресу в психічному розвитку та усуненні проявів аутистичності в дитини шляхом забезпечення нейропротекторного і нейрорегенераторного ефектів застосовуваних терапевтичних втручань.

Виклад основного матеріалу. Нейропротекторний ефект полягає в усуненні або пригніченні механізмів пошкодження ЦНС, - здебільшого імунозалежних процесів (системного запалення, опортуністичних та умовно патогенних інфекцій, антинейронального автоімунітету та ін.) [10]. Нейрорегенерація є наслідком активації обміну речовин в ЦНС завдяки ноотропній терапії лікарських засобів та стимуляції ремієлінізації при проведенні імуноглобулінотерапії. Медична допомога надається етапно, ступінчасто згідно з сучасним розумінням патогенезу хвороби [4]. Основний препарат – в/в імуноглобулін людини, який має комплексний позитивний вплив на стан ЦНС дітей з розладами спектру аутизму завдяки протизапальному, імуномодулюючому, антимікробному та ремієлінізуючому впливам [1, 8, 9, 10, 11, 14, 18, 20, 21]. Протягом курсу терапії цей препарат поєднують з антимікробними, ноотропними, гепато- та імунотропними ліками, засобами детоксикації та метаболічної підтримки в певній послідовності згідно з сучасним розумінням патогенезу хвороби і результатами параклінічних лабораторних досліджень, що отримують при катамнестичному спостереженні дитини.

Обстеження при первинному огляді (з щомісячним повторенням для контролю ефективності лікування до моменту нормалізації порушених показників):

- ЗАК з формулою [3]
- Пакет 30.1. Комплексне імунологічне обстеження [3]
- Гомоцистеїн [24]
- Аміак [24]
- ЛДГ [13]
- Бікарбонати [13]
- ПЛР віруси родини герпесу, ТТ-вірус (клітини крові) [6, 19, 25]

- АСЛО [15]
- ПЛР. Генетика. Фолатний цикл [24]
- Сечова кислота [13]
- Вітаміни В6, В12 [24]
- Фолієва кислота [24]
- Антитіла до глутамінокислої декарбоксилази, калієвих каналів нейронів, амфіфізину, рецепторів до N-метил-D-аспарату, рецепторів гамааміномасляної кислоти [10]

Обстеження після першого місячного курсу терапії (з щомісячним повторенням для контролю ефективності лікування до моменту нормалізації порушених показників):

- Блот-аналіз на борреліоз [7]
- Блот-аналіз на ієрсиніоз [7]
- IgA до токсоплазми (кров) [19]
- IgM до мікоплазми і хламідії пневмонії (кров) [19]
- Генетичний тест на гемохроматоз [6, 7]
- Спектральний аналіз на мікроелементний склад волосся [6, 7]
- IgG до аскарид, лямблій, токсокар, опісторхіїв, стронгілоїд [4]
- Антинуклеарні антитіла (метод IFT) [10]
- Фактор некрозу пухлини альфа [17]
- Інтерлейкін 6 [17]
- Тироксин (загальний) [4]
- 0(25) дигідроксिवітамін D3 [4]

Лабораторні тести повторюють щомісяця напередодні кожної чергової консультації. Їх перелік визначається отриманими патологічними відхиленнями при первинному тестуванні. Протягом всього курсу медикаментозної терапії

важливі заняття зі спеціально підготовленими педагогами, логопедом-дефектологом. Базовою є безглютенова/безказеїнова дієта.

I етап. Підготовча терапія (за 1 місяць до початку імуноглобулінотерапії і протягом 3-4 місяців протягом курсу імунотерапії).

Завдання етапу: знизити мікробне навантаження, відновити імунний статус та роботу кишківника, усунути прояви інтоксикації та дисметаболізму, пригнітити системне запалення та антинеурональний автоімунітет.

1. Антимікробна терапія під контролем результатів ПЛР, мікробіологічних і серологічних тестів, блот-аналізу:

- При герпесвірусних інфекціях 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 2-3 місяців поспіль під контролем ПЛР крові [4].

- При стрептококовій інфекції Біцилін-5 (пролонгований бензилпеніцилін) в/м 1 раз на тиждень протягом 3-4 місяців в вигляді монотерапії або комбінації з Азитроміцином в дозі 250-500 мг 1 раз на добу протягом 3 днів поспіль з подальшим 4-х денною перервою і т.д. по схемі 3:4 протягом 3-4 місяців поспіль (12 таблеток на місяць) [15].

- При кандидозі Флуконазол по 50 мг двічі на добу перорально протягом 5-7 діб підряд двома курсами з 7-14 денною перервою до негативізації результатів тестів на кандиду [4].

2. Компенсація імунодефіциту (переважно – дефіциту НК і/або НКТ-клітин) під контролем даних імунограми.

- 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 [25]

3. Гепатопротекторна терапія під контролем результатів печінкових тестів, включаючи ЛДГ.

- Гепаризин по 250 мг тричі на добу під час їжі протягом 5-6 місяців [13]
- Адеметіонін по 500 мг двічі на добу під час їжі протягом 5-6 місяців [13]
- Гепанекс по 1 капс 3 рази на добу перорально після їжі протягом 3-4 місяців поспіль [13]

4. Детоксикаційна, метаболічна терапія (для усунення гіпергомоцистеїнемії, гіперамоніємії та інших порушень) під контролем сироваткових концентрацій гомоцистеїну, аміаку, сечової кислоти, бікарбонатів.

- ThorneResearchB-комплекс #12 по 1 капсулі двічі на добу протягом 1-3 місяців поспіль [13]

- 1-MTHF (метилфолат) по 1 капсулі двічі на добу перорально протягом 1-3 місяців поспіль [26]

- Форелів по 1 капсулі тричі на добу протягом 1-3 місяців поспіль [13]
- L-карнітин по 1 капс 2-3 рази на добу для усунення проявів мітохондріальної дисфункції [13]

5. Відновлення роботи кишківнику (клінічний контроль, копрограма)

- Безглютенова і безказеїнова дієта протягом всього курсу лікування [16]
- Пре(о)біотик по 1 стіку 1 раз на добу натще протягом 1-3 місяців поспіль [12]
- Дигестивні ензими по 1 капс 3 рази на добу протягом 1-3 місяців поспіль [12]

II. Етап. Основна терапія. Імуноглобулінотерапія.

Завдання етапу: забезпечити нейропротекторний та нейрогенераторний ефекти за рахунок протизапальних, толерогенних, імуномодулюючих,

детоксикаційних, протимікробних та ремієлінізуючих властивостей імуноглобуліну для зменшення проявів енцефалопатії, асоційованої з дефіцитом фолатного циклу, і досягнення прогресу в психічному розвитку дитини.

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, 8, 9, 10, 11, 14, 18, 20, 21].

III етап. Ноотропна терапія. Нейрореабілітація. (починаючи з 4-го місяця імуноглобулінотерапії та протягом 1-2 місяців після її завершення, якщо інше не продиктоване індивідуальними результатами параклінічних досліджень та клінічною відповіддю на терапію).

Завдання етапу: посилити нейрональний обмін речовин та індукувати процеси нейропластичності в ЦНС для підвищення нейротропного ефекту імуноглобулінотерапії щодо досягнення прогресу в психічному розвитку дитини.

- Цереброкурин 2,0 мл в/м через день зранку №15 з подальшим підвищенням дози до 2,0 мл в/м щоденно №30, а потім зниження дози до 2,0 мл в/м через день зранку №15 [4]

- Дельталіцин по 1 флакону (вміст розчинити на 10 крапель кип'яченої води) закрапувати в ніс щоденно ввечері за 15-60 хвилин протягом 90 діб поспіль [4]

- Дифосфочин 1000 мг (4 мл) в/м через день зранку №15 з подальшим підвищенням дози до 1000 мг (4 мл) в/м щоденно №30, а потім зниження дози до 1000 мг (4 мл) в/м через день зранку №15, чергуючи з Цереброкурином [4]

- Гамма-аміномасляна кислота по 1500 мг/добу перорально в три прийоми протягом 3 місяців поспіль [4]

- Можна поєднувати ноотропи з мікрополяризацією мозку, біоакустичною корекцією, гіпербаричною оксигенацією та іншими реабілітаційними процедурами.

Консультації дитячого психіатра, психолога на 1, 3 і 6 місяці терапії для контролю динаміки психічного статусу дитини.

УЗД імунних органів на 1, 3, 6 місяці терапії для контролю стану органів імунної системи

ЕЕГ на 1, 3, 6 місяці терапії для виключенні епілептичної активності.

МРТ головного мозку без контрасту в конвенційних режимах (величина магнітної індукції томографу не менше 1,5 Тл) до і після курсу імунотерапії для контролю динаміки ремієлінізації білої речовини півкуль великого мозку.

Висновки та перспективи подальших досліджень. При оцінці ефективності проведеного лікування і визначенні потреби в подальшій терапії згідно протоколу, враховують комплекс чинників, включаючи динаміку психічних розладів за шкалами оцінки важкості розладів спектру аутизму, динаміку скорочення обсягів зон порушеної мієлінізації на МР-знімках головного мозку, зміни біоелектричної активності кори головного мозку на ЕЕГ, відновлення роботи ШКТ за клінічними даними та результатами копрограми, результати лабораторних параклінічних тестів, включаючи ознаки нормалізації імунного статусу, пригнічення автоімунітету до нейронів та зменшення/усунення аномального мікробного навантаження на організм дитини.

Список використаних джерел

1. Мальцев Д. В. Ефективність і безпечність високодозової в/в імуноглобулінотерапії у дітей з розладами спектру аутизму, асоційованими з

генетичним дефіцитом фолатного циклу / Д. В. Мальцев // 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 / Д. В. Мальцев // Імунологія та алергологія.– 2017.– № 1-2.– С. 26.

3. Мальцев Д. В. Оцінка імунного статусу в дітей з розладами спектру аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу / Д. В. Мальцев // Лікарська справа.– 2018.– №1-2.– С. 11–23.

4. Мальцев Д. В. Етапне ведення розладів аутистичного спектру, асоційованих із генетичним дефіцитом фолатного циклу / Д. В. Мальцев // Міжнародний неврологічний журнал.– 2016.– №2 (80).– С. 151–158.

5. Мальцев Д. В. Ефективність імунотерапії при дефіциті природних кілерів та/або природних кілерних Т-лімфоцитів у людей / Д. В. Мальцев // 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 / T. Binstock // Med. Hypotheses. – 2001. – Vol. 57(6). – P. 714–717.

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

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

9. Bradstreet J. High dose intravenous immunoglobulin improves symptoms in children with autism / Bradstreet J., Singh V.K., El-Dahr J. // The international symposium on autism.– Dec. 28, 1999.– Atnhem, Netherlands.
10. Connery K. Intravenous immunoglobulin for the treatment of autoimmune encephalopathy in children with autism / Connery K., Tippett M., Delhey L.M. // *Transl. Psychiatry.* – 2018 – Vol. 8(1). – P. 148.
11. DelGiudice-Asch G. Brief report: a pilot open clinical trial of intravenous immunoglobulin in childhood autism / DelGiudice-Asch G., Simon L., Schmeidler J. // *J. Autism Dev. Disord.* – 1999. – Vol. 29(2). – P. 157–160.
12. Fattorusso A. Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota / Fattorusso A., Di Genova L., Dell'Isola G.B. et al. // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11(3). – pii: E521.
13. Grechanina Y. 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 / Grechanina Y., Bugaeva E., Lisniak S. et al. // *Georgian Med. News.*– 2019.– Vol. 290. – P. 124–127.
14. Gupta S. Treatment of children with autism with intravenous immunoglobulin / S. Gupta // *J. Child. Neurol.* – 1999. – Vol. 14(3). – P. 203–205.
15. Jyonouchi H. 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 / Jyonouchi H., Geng L., Streck D.L., Toruner G.A. // *J. Neuroinflammation.* – 2012. – Vol. 9. – P. 4.
16. Marí-Bauset S. Evidence of the gluten-free and casein-free diet in autism spectrum disorders: a systematic review / Marí-Bauset S., Zazpe I., Mari-Sanchis A. et al. // *J. Child. Neurol.* – 2014. – Vol. 29(12). – P. 1718–1727.

17. Masi A. Cytokine aberrations in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis / Masi A., Quintana D.S., Glozier N. et al. // *Mol. Psychiatry*. – 2015. – Vol.20(4). – P. 440–446.
18. Melamed I. R. A pilot study of high-dose intravenous immunoglobulin 5% for autism: Impact on autism spectrum and markers of neuroinflammation / Melamed I. R., Heffron M., Testori A., Lipe K. // *Autism Res.*- 2018.- Vol. 11(3).-P. 421-433.
19. Nicolson G. L. Evidence for *Mycoplasma ssp.*, *Chlamydia pneumoniae*, and human herpes virus-6 coinfections in the blood of patients with autistic spectrum disorders / Nicolson G.L., Gan R., Nicolson N.L., Haier J. // *J. Neurosci Res.* – 2007. – Vol. 85(5). – P. 1143–1148.
20. Niederhofer H. Immunoglobulins as an alternative strategy of psychopharmacological treatment of children with autistic disorder / Niederhofer H., Staffen W., Mair A. // *Neuropsychopharmacology*.- 2003.- Vol. 28(5).- P. 1014–1015.
21. Plioplys A.V. Intravenous immunoglobulin treatment of children with autism \ Plioplys A.V. // *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 / Pu D., Shen Y., Wu J. // *Autism Res.* – 2013. – Vol. 6(5). – P. 384–392.
23. Sadeghiyeh T. Association of MTHFR 677C>T and 1298A>C polymorphisms with susceptibility to autism: A systematic review and meta-analysis / Sadeghiyeh T., Dastgheib S.A., Mirzaee-Khoramabadi K. et al. // *Asian. J. Psychiatr.* – 2019. – Vol. 46. – P. 54–61.
24. Shaik Mohammad N. Clinical utility of folate pathway genetic polymorphisms in the diagnosis of autism spectrum disorders / Shaik Mohammad N., Sai Shruti P., Bharathi V., Krishna Prasad C. et al.//*Psychiatr. Genet.*–2016.–Vol.26(6).–P.281–286.

25. Stubbs E.G. Transfer factor immunotherapy of an autistic child with congenital cytomegalovirus / Stubbs E.G, Budden S.S., Burger D.R. // *J. Autism Dev. Disord.* – 1980. – Vol. 10(4). – P. 451–458.

26. Siscoe K. S. L-Methylfolate supplementation in a child with autism and methyltetrahydrofolate reductase, enzyme gene C677TT allele / Siscoe K.S., Lohr W.D. // *Psychiatr. Genet.* – 2017. – Vol. 27(3). – P. 116–119.

27. Torrente F. Small intestinal enteropathy with epithelial IgG and complement deposition in children with regressive autism / Torrente F., Ashwood P., Day R. et al. // *Mol. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 7(4). – P. 375–382.

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 T-lymphocytes 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, P. 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 spp., 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. (2—3), “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.

28. 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.

29. 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.

30. 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.

31. 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.