

УДК 612.017.1:616-008]:577.164.17:577.121



МАЛЬЦЕВ Д.В.¹, ЕВТУШЕНКО С.К.²

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

²Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЫСОКОДОЗОВОЙ В/В ИММУНОГЛОБУЛИНОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА, АССОЦИИРОВАННЫМИ С ГЕНЕТИЧЕСКИМ ДЕФИЦИТОМ ФЕРМЕНТОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА

Резюме. Обоснование. Ранее неоднократно сообщали об эффективности внутривенной иммуноглобулинотерапии у некоторых детей с расстройствами спектра аутизма без уточнения критерия отбора потенциальных ответчиков на иммунотерапию. **Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность высокодозовой иммуноглобулинотерапии при расстройствах аутистического спектра у детей с генетическим дефицитом фолатного цикла. **Материалы и методы.** Исследуемую группу составили 78 детей в возрасте от 2 до 10 лет, которые принимали в/в иммуноглобулин в дозе 2 г/кг/мес на протяжении 6 месяцев. В контрольную группу вошли дети аналогичного возрастного и гендерного распределения, которые получали лишь немедикаментозную реабилитационную поддержку. Выявляли замены нуклеотидов $MTHFR677C > T$, $MTHFR1298A > C$, $MTRR A/G$ и $MTR A/G$ в различных комбинациях методом полимеразной цепной реакции. Динамику психических симптомов оценивали при помощи шкалы *Aberrant Behavior Checklist*. **Результаты и обсуждение.** Достигнуто полное устранение фенотипа расстройств аутистического спектра у 21 пациента и выраженная положительная динамика еще у 33 детей исследуемой группы ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$). Параллельно отмечалась положительная динамика со стороны других клинических проявлений фенотипа дефицита фолатного цикла: PANDAS (у 19 из 21), эпилептического (у 29 из 36) и кишечного (у 49 из 68 детей) синдромов ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$). Не отмечено положительной динамики со стороны симптомов поражения пирамидных путей

Адрес для переписки с авторами:
Мальцев Дмитрий Валериевич
г. Киев, ул. Туровская, 26
Институт иммунологии и аллергологии
Национального университета имени А.А. Богомольца

© Мальцев Д.В., Евтушенко С.К., 2016
© «Международный неврологический журнал», 2016
© Заславский А.Ю., 2016

($p > 0,05$; $Z > Z_{0,05}$). Отмечено снижение суммарной вирусной нагрузки и повышение количества естественных киллеров в крови ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$). Почти полное устранение симптомов лейкоэнцефалопатии в исследуемой группе отмечалось у 29 пациентов, а выраженная положительная динамика — еще в 24 случаях ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$). **Выводы.** Внутривенный иммуноглобулин оказывает комплексное положительное воздействие на проявления генетического дефицита фолатного цикла, включая расстройства спектра аутизма, экстрапирамидные нарушения, кишечный синдром, эпилептиформную активность мозга, иммунодефицит и лейкоэнцефалопатию.

Ключевые слова: фолатный цикл, внутривенный иммуноглобулин, расстройства спектра аутизма.

Введение

На данный момент накоплены доказательства участия иммунных механизмов в патогенезе расстройств аутистического спектра у детей, что может дать дорогу для апробации иммунотерапевтических вмешательств при этом тяжелом и распространенном недуге. Так, продемонстрирована связь расстройств аутистического спектра с некоторыми локусами гистосовместимости, подобно ряду аутоиммунных и аллергических синдромов [38]. У таких детей описаны различные формы первичных иммунодефицитов [25, 41, 39], а исследования, посвященные некоторым первичным иммунным дисфункциям, указывают на повышенный риск развития аутизма [42, 49, 50]. Имеются неединичные сообщения о появлении аутизма у взрослых и детей после перенесенных эпизодов нейроинфекций, преимущественно оппортунистической природы [20, 24, 28]. У детей с расстройствами аутистического спектра выявляют разнообразные аутоантитела к мозговым антигенам, которые не отмечаются у здоровых лиц [10, 30, 45]. Более того, результаты ряда клинических испытаний указывают на пользу от применения иммунотерапии у некоторых пациентов с расстройствами аутистического спектра [15, 21, 32]. Все эти весомые аргументы заставляют обратить более пристальное внимание на роль иммунозависимых механизмов в патогенезе аутистических нарушений.

Тем не менее до сих пор не уточнен механизм влияния иммуноглобулинотерапии при аутистическом спектре, так же как и не установлены подгруппы пациентов, которые являются потенциальными ответчиками на иммунотерапию. Нами недавно продемонстрирована тесная связь генетических расстройств фолатного цикла с аутистическим спектром у детей, о которой сообщали и другие исследователи [19]. Показано, что у таких детей имеется особая форма первичного иммунодефицита с варибельным фенотипом, ядро которого составляет дефицит естественных киллеров и естественных киллерных Т-лимфоцитов (рис. 1), что предопределяет избирательное снижение резистентности к вирусным агентам и склонность к генерации аутоиммунных и аллергических осложнений. Также продемонстрировано, что основной формой поражения ЦНС при этом является лейкоэнцефалопатия, связанная, по-

видимому, с задержкой миелинизации/демиелинизацией в белом веществе полушарий большого мозга и ассоциированная с реактивированными герпесвирусами инфекциями и аутоиммунизацией к мозговым антигенам. Есть основания полагать, что случаи аутизма при генетическом дефиците фолатного цикла и есть та специфическая подгруппа, которая отвечает на в/в иммуноглобулинотерапию, что следует проверить в специально спланированном контролируемом клиническом исследовании.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность высокодозовой иммуноглобулинотерапии при расстройствах аутистического спектра у детей с генетическим дефицитом фолатного цикла.

Материалы и методы

В данном проспективном контролируемом одноцентровом нерандомизированном клиническом исследовании принимали участие 78 детей с диагнозом расстройств психики аутистического спектра и/или детского церебрального паралича. Диагноз выставляли психиатры по критериям DSM-IV и ICD-10. Набор детей в исследуемую группу (ИГ) производился в период между 2010 и 2015 года включительно. Это были пациенты из различных регионов Украины в возрасте от 2 до 10 лет, 47 мальчиков и 31 девочка. Этим детям назначали в/в иммуноглобулин в дозе 2 г/кг/мес на протяжении 6 месяцев подряд. Контрольную группу (КГ) составили 32 аналогичных ребенка с похожим возрастным и гендерным распределением. Эти пациенты не получали в/в иммуноглобулинотерапию, а проходили только конвенционные реабилитационные мероприятия, включающие работу с дефектологом, специально обученными педагогами и психиатрами. Динамику психических симптомов на протяжении исследования оценивали при помощи шкалы Abergant Behavior Checklist (ABC) [3].

Выявление полиморфизмов генов фолатного цикла осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с рестрикционным анализом в трех центрах: Neurological Research Institute (USA), Харьковском специализированном медико-генетическом центре и коммерческой лаборатории «Синево». Выявляли замены нуклеотидов MTHFR677 C > T, MTHFR1298 A > C, MTRR A/G и MTR A/G в различных комбинациях.

Всем участникам исследования проводилось серийное 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 XI, США) и метода непрямого 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 емкости крови, а также по активности ферментов миелопероксидазы (цитофлуориметрия) и НАДФ-оксидазы (НСТ-тест). Сывороточные концентрации иммуноглобулинов основных классов (М, 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 (реактивы Вектор-БЕСТ, РФ).

Помимо этого, производилась диагностика реактивированной вирусной инфекции по результатам количественной ПЦР сыворотки крови с видоспецифическими праймерами герпесвирусов (вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов (HSV-1 и HSV-2), вируса варицелла-зостер (VZV), вируса Эпштейна — Барр (EBV), цитомегаловируса (CMV), вирусов герпеса человека 6, 7 и 8-го типов (HHV-6, HHV-7, HHV-8)), вирусов кори и краснухи (реактивы ДНК-Технология, РФ). Также осуществлялись серологические тесты путем проведения твердофазного иммуноферментного анализа для идентификации вирус-специфических IgM и IgG в сыворотке крови (реактивы Вектор-БЕСТ, РФ).

Структура инфекционного синдрома у пациентов ИГ подробно показана на рис. 2. Преобладали внутриклеточные нейротропные патогены: вирусы с оппортунистическими свойствами, особенно лимфотропные герпесвирусы человека (EBV, CMV, HHV-6, HHV-7), что согласуется с типично обнаруживаемым дефицитом NK- и NKT-клеток у таких пациентов. В 21 % случаев серологические тесты демонстрировали аномально напряженный гуморальный иммунный ответ на вирус кори и реже — краснухи. Об этом феномене у детей с расстройствами спектра аутизма неоднократно сообщали ранее [44, 46].

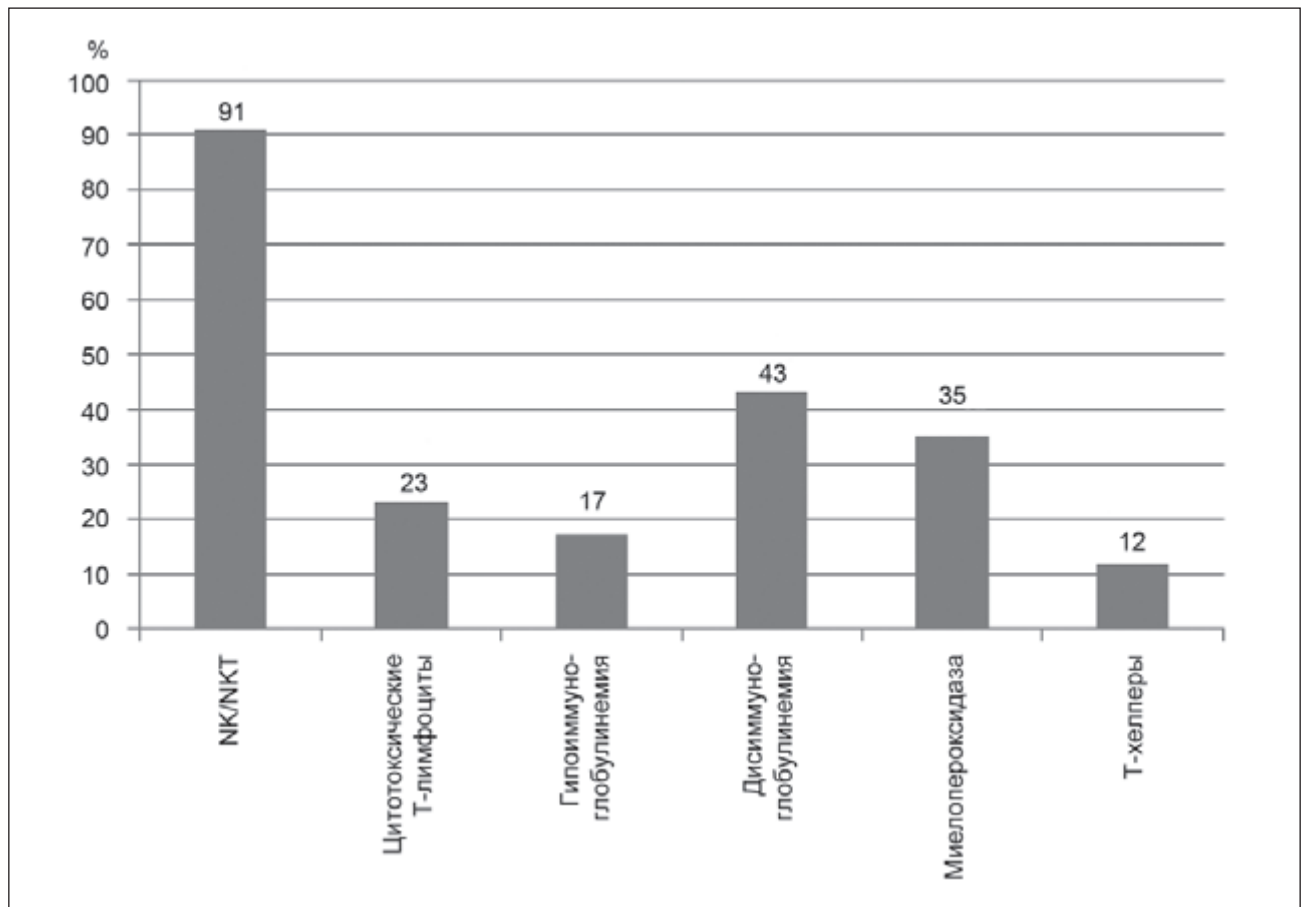


Рисунок 1. Структура нарушений в иммунном статусе у детей исследуемой группы с генетически детерминированным нарушением фолатного цикла (n = 78)

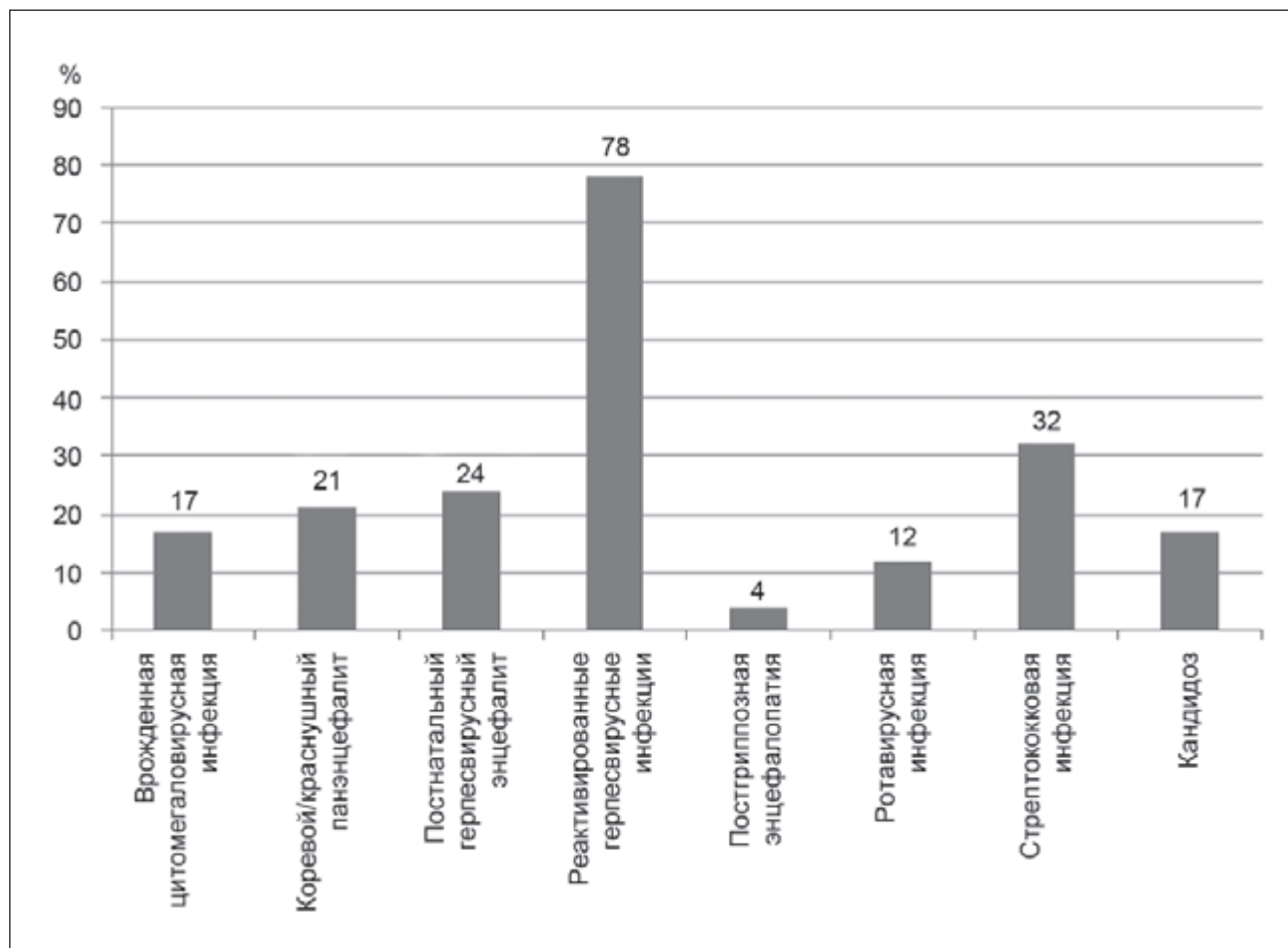


Рисунок 2. Структура инфекционного синдрома у пациентов с генетическим дефицитом фолатного цикла (n = 78)

Оценивали также сывороточные концентрации известных биомаркеров генетического дефицита фолатного цикла — гомоцистеина, фолиевой кислоты, витаминов B_{12} и B_6 доступными биохимическими методами.

Все дети проходили контрольную МРТ головного мозга в конвенционных режимах (T_1 - и T_2 -взвешенный, FLAIR) на томографах с величиной магнитной индукции не менее 1,5 Тл по крайней мере дважды: до начала и по окончании участия в исследовании. Типичными были признаки лейкоэнцефалопатии различной тяжести (рис. 3). Также в 46 % случаев имела место дополнительная картина височного медианного склероза. Обычно такие дети страдали эпилептическим синдромом. В 17 % случаев отмечались типичные признаки врожденной цитомегаловирусной нейроинфекции в виде венрикуломегалии, перивентрикулярных очагов, кист в полюсах височных долей, гипогенезии мозолистого тела и зон задержки миелинизации в теменных долях. Эти данные соответствуют результатам 18-летнего ретроспективного исследования R. Pinillos-Pisón с соавт. [34]. Такие дети обычно имели симптомы поражения пирамидных путей, в связи с чем им не-

редко выставляли диагноз детского церебрального паралича, хотя при этом также отмечались аутистические расстройства психики.

Статистический анализ полученной информации выполнен методами структурного и сравнительного анализа при помощи электронной программы Microsoft Excel. С целью установления достоверности различий результатов применяли Т-критерий Стьюдента с расчетом коэффициента доверительной вероятности р (параметрический критерий) и число знаков Z по Урбаху (непараметрический критерий).

Данное исследование является частью гранта Министерства здравоохранения Украины на проведение научно-исследовательской работы «Усовершенствование диагностики иммунодефицитных заболеваний человека на основе регистрации поверхностного плазмонного резонанса и разработка современных методов лечения» (№ госрегистрации 0113U000709).

Критериями включения пациента в исследование были наличие 2–4 полиморфизмов генов фолатного цикла, дефицита NK- и/или NKT-клеток, реактивированной инфекции, вызванной лимфотропными герпесвирусами и/или вирусом кори, признаков лейкоэнцефалопатии на МРТ головного мозга,

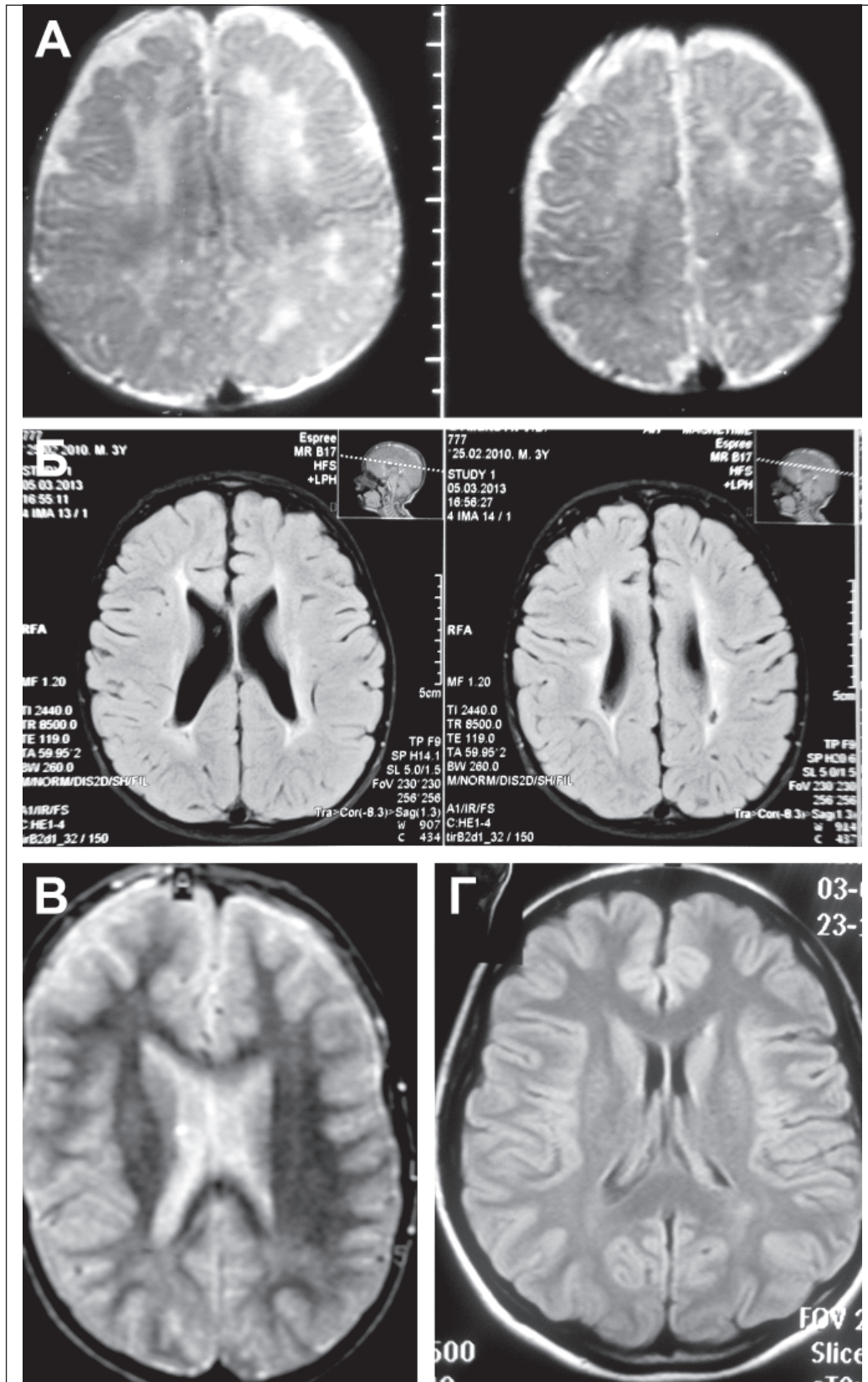


Рисунок 3. Гетерогенность проявлений лейкоэнцефалопатии у детей с генетическим нарушением фолатного цикла: **А** — незрелость головного мозга и диффузное нарушение миелинизации; **Б** — обширная перивентрикулярная демиелинизация, напоминающая лейкодистрофию; **В** — выраженная билатеральная демиелинизация в теменных долях перивентрикулярно, дисгенезия мозга, деформация желудочковой системы; **Г** — ограниченное двустороннее нарушение миелинизации в теменных долях перивентрикулярно; собственные наблюдения

клинических симптомов расстройств аутистического спектра. Критериями исключения пациента из исследования были: отказ родителей ребенка от участия в испытании, наличие дополнительной генетической патологии, причастной к развитию картины имеющихся психических нарушений, отсутствие фенотипа дефицита НК- и/или NKT-клеток и признаков лейкоэнцефалопатии, а также развитие побочных эффектов иммунотерапии, которые делают невозможным продолжение апробируемого лечения. Конечными точками исследования были основные клинические проявления расстройств аутистического спектра, данные МРТ головного мозга, количество НК- и NKT-клеток в периферической крови, текущая вирусная нагрузка, сформированная лимфотропными герпесвирусами, а также динамика основных дополнительных клинических проявлений, ассоциированных с генетическим дефицитом фолатного цикла, включая PANDAS, энтеропатию, колит, височную медианную эпилепсию и симптомы поражения пирамидных путей (рис. 4).

Результаты и обсуждение

В/в иммуноглобулин оказался эффективным для уменьшения клинических симптомов расстройств аутистического спектра у 77 из 78 детей, однако выраженность клинического эффекта сильно варьировала у разных пациентов (табл. 1; рис. 5).

Полное устранение аутистических симптомов с обнажением выраженного дефицита знаний

и умений у ребенка отмечалось в 21 случае. Регресс достижений после отмены иммунотерапии имел место лишь у одного пациента из подгруппы полных ответчиков. Остальные дети развивались нормально и достигли уровня сверстников спустя 3–5 лет после курса иммунотерапии под влиянием немедикаментозного лечения, включая занятия с логопедом, педагогами общего профиля, психиатрами и психотерапевтами. Выраженный регресс аутистических проявлений наблюдался в 33 случаях, позволяя пациентам существенно расширить диапазон социальной адаптации. 12 детей из этих частичных ответчиков продолжили демонстрировать положительную динамику психических расстройств после завершения иммуноглобулинотерапии под влиянием реабилитационных мероприятий. Остальные дети сохраняли некоторые аутистические черты спустя 2–3 года после иммунотерапии. По-видимому, 6-месячный курс иммунотерапии оказался для них слишком коротким, а дальнейшую положительную динамику психических расстройств можно было достигнуть при продолжении в/в иммуноглобулинотерапии. Тем не менее 24 ребенка ответили лишь умеренной или слабой положительной динамикой со стороны психических нарушений после курса иммунотерапии (рис. 5). У половины из них отмечалась потеря достижений спустя 2–4 месяца после завершения иммуноглобулинотерапии, и, по-видимому, они требовали неоднократного повторения курса иммунотерапии в будущем.

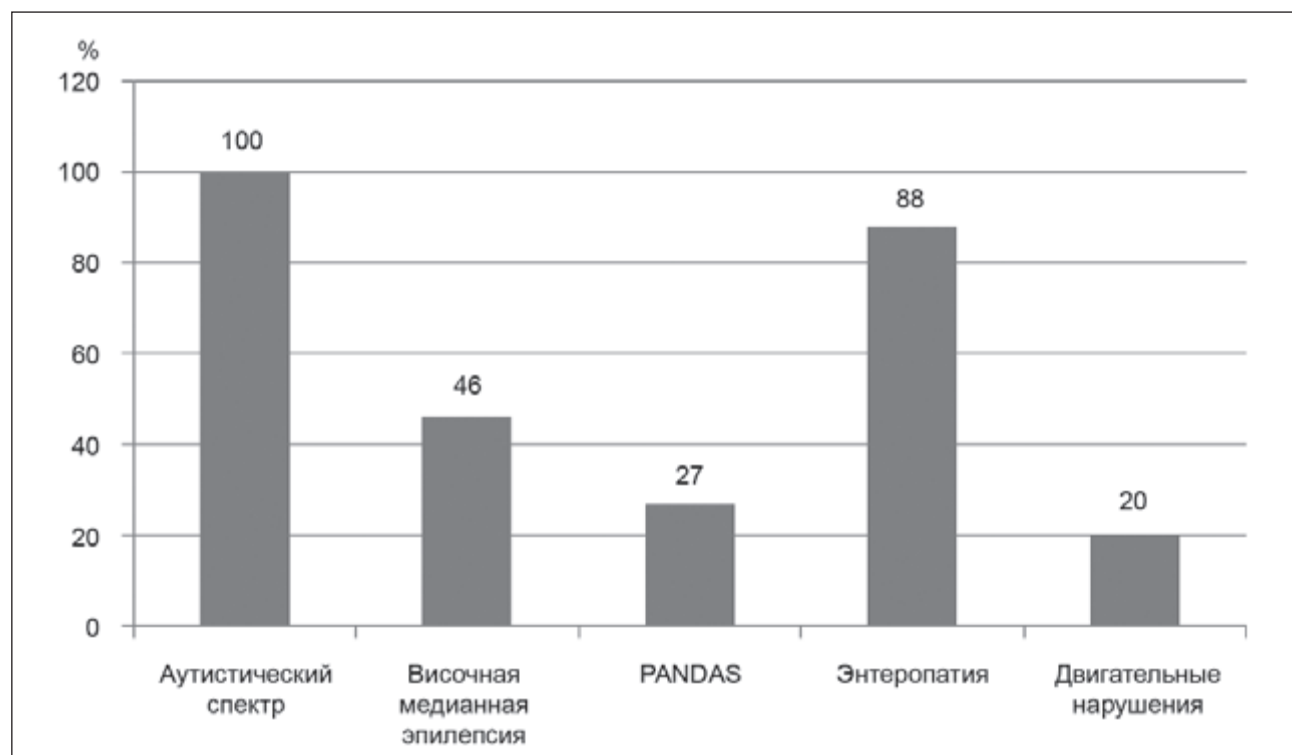


Рисунок 4. Гетерогенный клинический фенотип у детей исследуемой группы с генетическим нарушением фолатного цикла (n = 78)

В КГ умеренная или слабая положительная динамика имела место у 12 из 32 детей и была отражением естественного течения заболевания или проводимых реабилитационных мероприятий ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$). Ни у одного ребенка из КГ не зарегистрировано полного устранения фенотипа аутистических расстройств, равно как и случаев выраженной положительной динамики симптомов нарушения психики ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$).

Полученные данные позволяют говорить о модифицирующем влиянии высокодозовой в/в иммуноглобулинотерапии на фенотип расстройств психики аутистического спектра у детей с генетическим дефицитом фолатного цикла (рис. 6).

Эффективность в/в иммуноглобулина связывают с нейтрализацией антимозговых аутоантител и подавлением опосредованной Т-клетками активации аутореактивных В-лимфоцитов [11], хотя в данном исследовании мы обнаружили дополнительные механизмы положительного воздействия иммунотерапии.

Ранее уже сообщали о пользе применения в/в иммуноглобулина при расстройствах аутистического спектра у детей. A.V. Pliorlys провел небольшое неконтролируемое исследование с участием 10 детей (2 девочки и 8 мальчиков) в возрасте от 4 до 17 лет, страдающих расстройствами аутистического спектра. Пациенты получали низкодозовую терапию в/в иммуноглобулином в дозе 200–400 мг/кг каждые 6 недель четыре раза. Только у одного ребенка отмечался выраженный регресс аутистических проявлений после курса иммунотерапии. Еще у 4 пациентов имело место небольшое улучшение со стороны психических расстройств, однако 5 детей оказались резистентными к лечению [36]. G. DelGiudice-Asch с соавт. изучали эффективность иммунотерапии в открытом пилотном исследовании с участием 5 детей с картиной аутистических расстройств. Препарат в/в иммуноглобулина назначали в дозе 400 мг/кг в месяц на протяжении полугода. Из 10 используемых шкал только шкала Ritvo — Freeman демонстрировала положительную клиническую динамику [15]. S. Gupta



Рисунок 5. Структура исследуемой группы по эффективности в/в иммуноглобулина при купировании симптомов расстройств аутистического спектра (n = 78)

изучал эффективность низкодозовой иммуноглобулинотерапии у 10 детей в возрасте 3–12 лет с расстройствами аутистического спектра в открытом пилотном исследовании. Препарат назначали в дозе 400 мг/кг каждые 4 недели на протяжении 6 месяцев подряд. Улучшение отмечалось почти во всех случаях, причем регистрировалось как исследователем, так и специалистами по поведенческим и речевым расстройствам, родителями и медсестрами, осуществляющими инфузии препарата. Дети раннего возраста лучше реагировали на иммунотерапию [21].

Таблица 1. Показатели шкалы ABC у пациентов ИГ и КГ

№	Субшкала	ИГ (n = 78)	КГ (n = 32)
ABC			
1	Возбудимость (irritability)	6,1 ± 0,9*	14,3 ± 1,2
2	Гиперактивность (hyperactivity)	11,0 ± 1,2*	24,7 ± 2,4
3	Неадекватный глазной контакт (inadequate eye contact)	4,3 ± 0,8*	9,6 ± 1,2
4	Несоответствующая речь (inappropriate speech)	1,9 ± 0,6*	8,4 ± 1,1
Symptom Checklist			
1	Сонливость (drowsiness)	5,4 ± 0,7*	14,5 ± 1,4
2	Сниженная активность (decreased activity)	1,8 ± 0,6*	4,9 ± 0,4

Примечание: * — $p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$

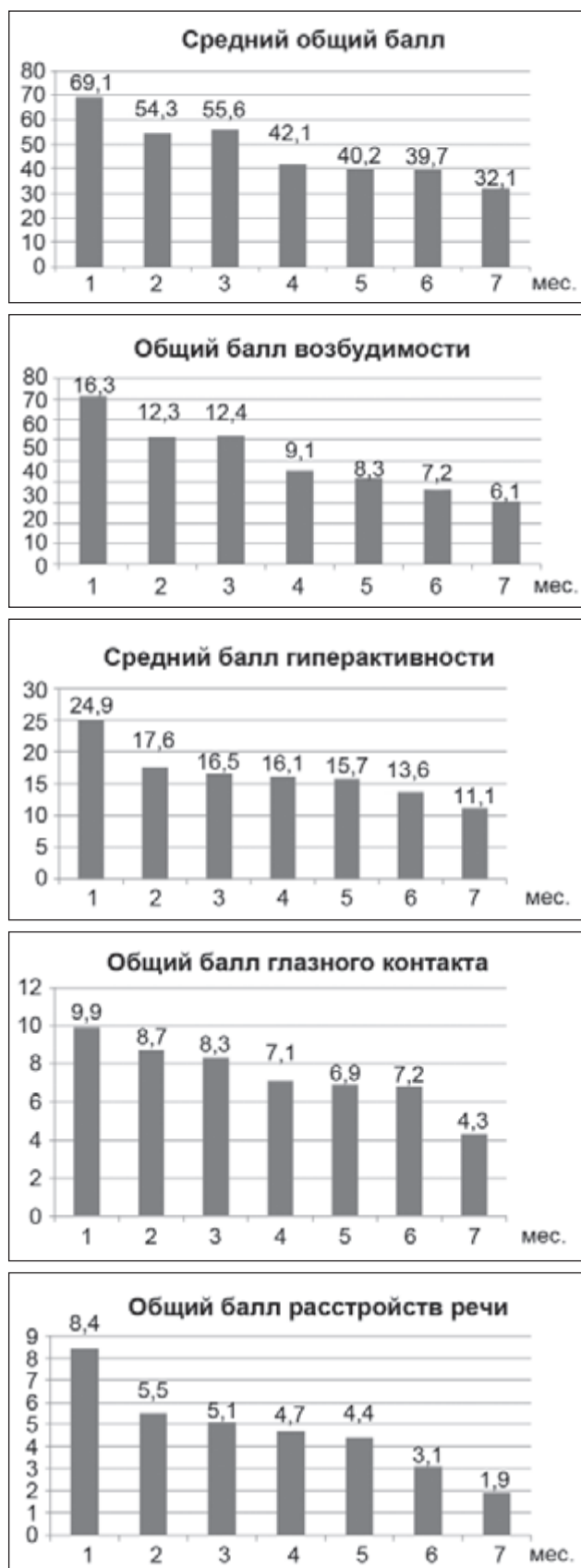


Рисунок 6. Динамика основных показателей шкалы ABC у детей исследуемой группы до (1) и на протяжении 6-месячного курса иммунотерапии (2–7) (n = 78)

Н. Niederhofer с соавт. провели небольшое двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование с участием 12 мальчиков в возрасте от 4,2 до 14,9 года с расстройствами спектра аутизма. Пациенты получали низкодозовую терапию в/в иммуноглобулином однократно (400 мг/кг). Продемонстрировано улучшение по основным критериям шкалы ABC: раздражительности, гиперактивности, неадекватному главному контакту, несоответствующей речи [32]. М. Vogis с соавт. провели ретроспективное исследование эффективности иммунотерапии у 27 детей с расстройствами аутистического спектра (21 мальчик и 6 девочек). Пациенты получали в/в иммуноглобулин в дозе 400 мг/кг каждые 4 недели на протяжении 6 месяцев подряд. Для контроля использовали шкалу ABC. Почти у всех участников отмечалось существенное улучшение по изучаемым показателям: гиперактивности, несоответствующей речи, возбудимости, вялости и стереотипии. Однако у 22 из 26 детей, ответивших на иммунотерапию, отмечался возврат симптомов аутизма через 2–4 месяца после завершения курса в/в иммуноглобулина [7].

Таким образом, низкодозовая иммуноглобулинотерапия дает непостоянный, умеренный и, по-видимому, недолговечный положительный клинический эффект при расстройствах спектра аутизма у детей.

Единственное исследование, в котором изучалась эффективность высокодозовой иммуноглобулинотерапии, показало более обнадеживающие результаты. 13 детей с расстройствами аутистического спектра в возрасте от 2,7 до 10,9 года (10 мальчиков и 3 девочки) получали в/в иммуноглобулин в дозе 1,5–2,0 г/кг/мес. Отмечалось выраженное улучшение поведения, речи, функции социальной интерференции у всех участников, причем у двоих детей имело место полное устранение фенотипа аутизма. В отличие от низкодозового режима, не отмечалось утраты достижений после завершения курса иммунотерапии [8].

Мы также проводили высокодозовую иммуноглобулинотерапию и констатируем возможность полного устранения клинических проявлений аутистического спектра в ближайшей перспективе по крайней мере в трети случаев, а также выраженное и стойкое улучшение симптомов у большинства пациентов. Как показывают результаты данного исследования, правильный отбор пациентов по наличию генетического дефицита фолатного цикла и ассоциированных с этим клинических и параклинических проявлений, включая лейкоэнцефалопатию, позволяет существенно повысить эффективность проводимой иммунотерапии.

Что касается других клинических проявлений, то устранение или выраженное подавление симптомов PANDAS имело место у 19 из 21 пациента ИГ, в то время как в контрольной не отмечалось положительной динамики экстрапирамидных и психиче-

ских расстройств среди всех 7 детей с проявлениями PANDAS ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$). Ранее в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продемонстрировали клиническую эффективность высокодозовой иммуноглобулинотерапии при PANDAS у детей, причем достигнутый результат соответствовал таковому у плазмафереза [33].

Улучшение со стороны эпилептического синдрома, состоящее в уменьшении частоты/тяжести приступов и положительной динамике данных ЭЭГ, достигнуто у 29 из 36 пациентов ИГ, имеющих такие расстройства, и только у 2 из 14 детей КГ ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$). L. Monge-Galindo с соавт. в клиническом лонгитудинальном исследовании показали тесную связь между расстройствами аутистического спектра и височным медианным склерозом у детей [29]. В то же время ННВ-6 обнаруживается в биоптатах из зоны склероза при височной медианной эпилепсии [16]. Ранее A. Plebani с соавт. продемонстрировали эффективность в/в иммуноглобулинотерапии при рефрактерной детской эпилепсии у пациентов с избирательным дефицитом субклассов IgG. Клинический эффект объяснили сочетанным иммунозаместительным и иммуномодулирующим воздействием препарата [35]. Позже An.D. Billiau с соавт. показали эффективность в/в иммуноглобулина при рефрактерной эпилепсии у детей без учета данных иммунного статуса, что указывает, по-видимому, на прямое противоэпилептическое воздействие иммунотерапии в таких случаях [5].

Положительная динамика клинических проявлений персистирующей энтеропатии/колита зарегистрирована у 49 из 68 пациентов ИГ, что усиливало эффект назначенной ранее безглютеновой/бесказеиновой диеты. В то же время дальнейшее улучшение работы кишечника отмечено только у 5 из 27 детей КГ ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$). Ранее A.J. Russo с соавт. описали илеоцекальную лимфоидную нодулярную гиперплазию у детей с расстройствами аутистического спектра, напоминающую лимфоцитарную нодулярную гиперплазию кишечника у пациентов с первичными иммунодефицитами [41]. Вместе с тем F. Torrente с соавт. охарактеризовали тонкокишечную энтеропатию с эпителиальными депозитами комплемента и IgG у детей с регрессивным аутизмом [48]. Эффективность в/в иммуноглобулина в отношении кишечного синдрома у детей с аутистическим спектром можно объяснить иммуномодулирующим воздействием препарата, учитывая иммунозависимый механизм поражения кишечника в таких случаях. Ранее препарат орального иммуноглобулина показал эффективность при кишечном синдроме у детей с аутизмом в проспективном пилотном исследовании [43], хотя дальнейшее плацебо-контролируемое исследование не подтвердило полученный клинический эффект [22]. Мы демонстрируем эффективность системной

высокодозовой иммуноглобулинотерапии при энтеропатии/колите.

Двигательные проявления уменьшились только у 3 из 16 детей ИГ и у 2 из 6 пациентов КГ ($p > 0,05$; $Z > Z_{0,05}$), что указывает на отсутствие влияния в/в иммуноглобулина на симптомы поражения пирамидных путей у детей с расстройствами аутистического спектра. Отчасти это можно объяснить тем, что нередко эти пирамидные симптомы были резидуальными явлениями перенесенного ранее патологического процесса, например врожденной цитомегаловирусной инфекции [17], т.е. не являлись следствием протекающих в реальном времени иммуноопосредованных реакций. Тем не менее у одной девочки из ИГ отмечался драматический положительный эффект со стороны двигательных расстройств после назначения в/в иммуноглобулина, и пациентка смогла самостоятельно ходить после длительного периода обездвиженности.

Таким образом, в/в иммуноглобулин оказывает комплексное положительное влияние на детей с аутистическим спектром, ассоциированным с генетическим дефицитом фолатного цикла, которое состоит не только в устранении или подавлении расстройств психики, но и в улучшении со стороны экстрапирамидных нарушений, кишечного синдрома и эпилептиформной активности мозга. Такой эффект может быть объяснен подобными иммунозависимыми механизмами развития на первый взгляд разрозненных клинических проявлений болезни. Ранее про широкий клинический фенотип, охватывающий эпилепсию, кишечные нарушения, аутоиммунные расстройства, гиперчувствительность замедленного типа и дефицит специфических антиполисахаридных антител, при расстройствах аутистического спектра у детей сообщали Juonouchi с соавт. в результатах специально спланированного исследования [25].

Наличие множественных реактивированных вирусных инфекций у детей ИГ можно полностью объяснить имеющимся дефицитом НК- и/или НКТ-клеток. Ранее T. Binstock выделил особую подгруппу детей с аутистическим спектром, в которой отмечалась патологически сниженная резистентность к интрамоноситарным патогенам [6], а G.L. Nicolson с соавт. выявили у таких детей аномально повышенную частоту обнаружения в крови ДНК *Mycoplasma ssp.*, *Chlamydia pneumoniae* и ННВ-6 [31]. Как нам кажется, речь шла именно о случаях расстройств аутистического спектра, ассоциированных с генетическим дефицитом фолатного цикла, при которых имеется первичный дефицит НК- и/или НКТ-клеток. Вирусные агенты могут индуцировать задержку миелинизации/демиелинизацию, как продемонстрировали A. Kamei с соавт. в случае первичной ННВ-6-инфекции [26], а R. Pinillos-Pisón с соавт. — при реактивации CMV [32]. Имеется ряд описаний развития аутизма после перенесенных вирусных энцефалитов [20, 24, 28].

Кроме того, путем механизма молекулярной мимикрии вирусы могут быть причастны к феномену продукции антимозговых аутоантител у детей с аутистическим спектром. Так, V.K. Singh с соавт. продемонстрировали тесную ассоциацию наличия вируса кори или HHV-6 в реактивированном состоянии и продукции аутоантител к мозговым антигенам у детей с расстройствами спектра аутизма [46]. В другом исследовании показана перекрестная реактивность между антикоревыми антителами и аутоантителами против основного белка миелина у детей с аутистическим синдромом [44]. В контексте этих данных мы считаем крайне полезным, что в/в иммуноглобулин приводит к постепенному, но неуклонному снижению суммарной вирусной нагрузки, обусловленной лимфотропными герпесвирусами, в сыворотке крови у пациентов ИГ (рис. 7).

На данный момент в/в иммуноглобулин используется для профилактики реактивированных оппортунистических вирусных инфекций у иммунокомпрометированных лиц. Так, J. Cowan с соавт. недавно провели систематический обзор контролируемых исследований, посвященных эффективности иммунотерапии в профилактике вирусных инфекций у реципиентов аллогенных гемопоэтических клеток крови, продемонстрировав очевидную пользу от иммунотерапии [13].

Также мы выявили постепенное возрастание количества НК-клеток в периферической крови у пациентов ИГ, которое оказалось отсроченным и наиболее сильно проявлялось к 5–6-му месяцу иммунотерапии (рис. 8). Ранее R.W. Finberg с соавт. показали, что высокодозовая иммуноглобулинотерапия способствует нарастанию функциональной активности НК-клеток [18]. В то же время использование низкодозового режима иммунотерапии (400 мг/кг/мес) приводит, наоборот, к снижению количества и активности естественных киллеров, как продемонстрировали J.E. Ruiz с соавт. в клиническом исследовании с участием женщин с множественными эпизодами спонтанных аборт [40]. Помимо этого, в/в иммуноглобулин способствовал компенсации гипо- или дисиммуноглобулинемии, которая отмечалась у некоторых детей ИГ. Как известно, в/в иммуноглобулин используется при лечении первичных гипои иммуноглобулинемий у людей [4]. Ранее L. Neueg с соавт. установили, что редуцированные уровни иммуноглобулинов в крови коррелируют с тяжестью аутистических расстройств психики у детей [23]. Таким образом, применяемая высокодозовая иммуноглобулинотерапия способствовала компенсации или по крайней мере субкомпенсации основополагающего первичного иммунодефицита у детей ИГ.

И наконец, получена положительная динамика со стороны лейкоэнцефалопатии, отмечающейся

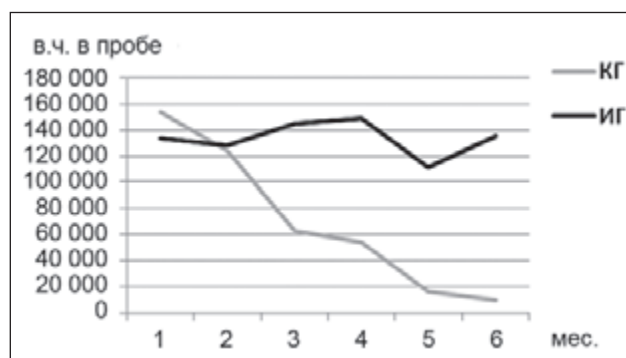


Рисунок 7. Динамика суммарной вирусной нагрузки в крови, обусловленной лимфотропными герпесвирусами (EBV, CMV, HHV-6, HHV-7), по данным ПЦР, у пациентов исследуемой (n = 78) и контрольной группы (n = 32)

почти у всех детей ИГ. Ранее Strunk с соавт. описали феномен облегченной демиелинизации при генетическом дефиците фолатного цикла [47]. Полное или почти полное устранение МР-признаков лейкоэнцефалопатии отмечалось у 29 из 78 пациентов, а выраженный регресс очагов задержки миелинизации/демиелинизации выявлен еще у 24 детей (рис. 9). Тем не менее незначительные изменения зарегистрированы у 25 лиц, и обычно это были дети с небольшим клиническим улучшением со стороны психических расстройств и высоким риском возврата симптомов после прекращения курса иммунотерапии. В КГ умеренная положительная динамика со стороны лейкоэнцефалопатии отмечена только у 5 из 32 детей ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$) (табл. 2). Известно, что в/в иммуноглобулин способен стимулировать ремиелинизацию периферических нервных волокон при синдроме Гийена — Барре, что связывают с подавлением под воздействием препарата лежащей в основе болезни аутоиммунной реакции [9]. Тем не менее В. Cirić с со-

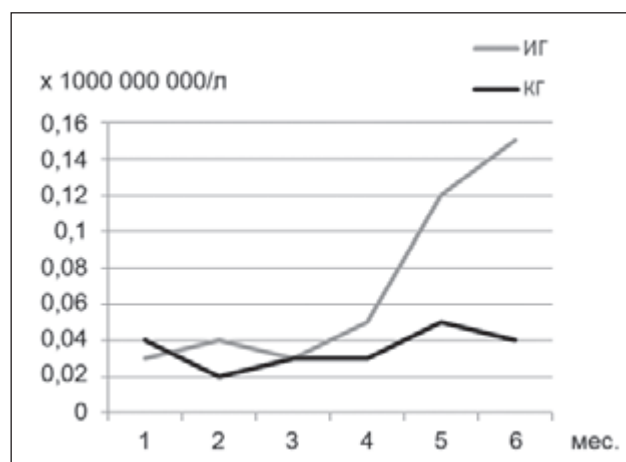


Рисунок 8. Динамика количества НК-клеток в периферической крови пациентов ИГ (n = 78) и КГ (n = 32)

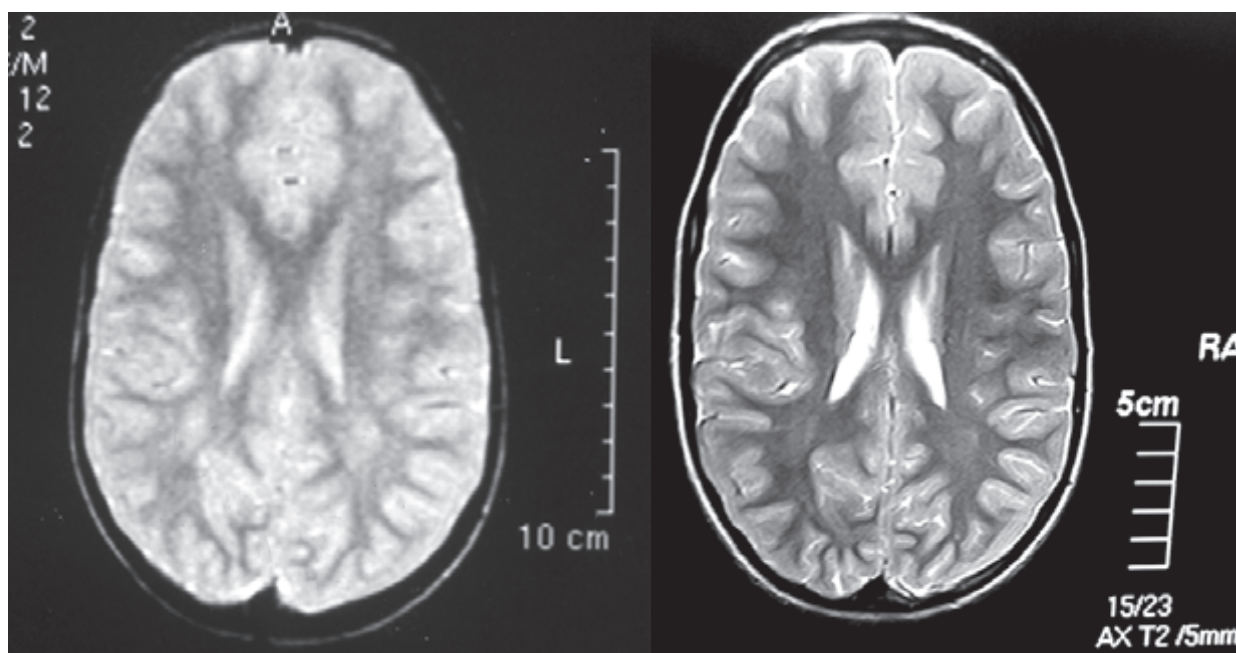


Рисунок 9. Редукция перивентрикулярных зон нарушенной миелинизации в теменных долях полушарий большого мозга после 6-месячного курса в/в иммуноглобулинотерапии у пациента с аутистическим спектром, ассоциированным с генетическим дефицитом фолатного цикла (слева — до иммунотерапии, справа — после курса в/в иммуноглобулина; собственное наблюдение)

авт. показали прямое стимулирующее воздействие в/в иммуноглобулина на процесс ремиелинизации периферических нервных волокон, который был независим от иммуномодуляции [12]. Мы констатируем выраженное потенцирующее влияние высокодозовой в/в иммуноглобулинотерапии на процесс миелинизации/ремиелинизации в белом веществе полушарий большого мозга у детей с аутистическим спектром, ассоциированным с генетическим дефицитом фолатного цикла. По нашему мнению, именно этим феноменом в значительной степени можно объяснить модифицирующее влияние иммунотерапии на расстройства аутистического спектра.

Изменения конечных точек исследования суммированы в табл. 2.

Имуноглобулин зарекомендовал себя в ходе исследования как безопасный препарат. Гриппоподобный синдром отмечался только у 24 из 78 пациентов ИГ. У 10 детей имели место однократные эпизоды рвоты вскоре после введения иммуноглобулина. Эти умеренные побочные эффекты не были препятствием для продолжения курса иммунотерапии. Других нежелательных явлений на фоне применения в/в иммуноглобулина зарегистрировано не было.

Ранее С.С. Price с соавт. в специально спланированном исследовании продемонстрировали, что пре-

Таблица 2. Отличия по конечным точкам исследования у пациентов ИГ И КГ

Конечная точка	ИГ, %		КГ, %		Т-критерий (параметрический)	Число знаков Z (непараметрический)
	+	-	+	-		
Аутистический спектр	69	31	37	64	$p < 0,05^*$	$Z < Z_{0,05}^*$
PANDAS90	10	0	100		$p < 0,05^*$	$Z < Z_{0,05}^*$
Эпилептический синдром	81	19	14	86	$p < 0,05^*$	$Z < Z_{0,05}^*$
Кишечный синдром	72	28	56	44	$p < 0,05^*$	$Z < Z_{0,05}^*$
Пирамидные нарушения	19	81	33	77	$p > 0,05$	$Z > Z_{0,05}$
Вирусная нагрузка	81	19	29	71	$p < 0,05^*$	$Z < Z_{0,05}^*$
Количество НК-клеток	77	33	28	71	$p < 0,05^*$	$Z < Z_{0,05}^*$
Лейкоэнцефалопатия	68	32	16	84	$p < 0,05^*$	$Z < Z_{0,05}^*$

Примечание: * — достоверные различия.

параты нормального в/в иммуноглобулина безопасны и не способствуют развитию аутизма у детей [37]. В соответствии с этим L.A. Стоен с соавт. показали, что применение антирезусного иммуноглобулина для профилактики гемолитической болезни плода также не повышает риск развития аутистических расстройств [14]. Как указывают J.L. Уупн с соавт., использование высокодозовой иммуноглобулинотерапии не только не подавляет развитие иммунной системы ребенка, но и способствует созреванию незрелой иммунной системы у недоношенных детей [51].

Выводы

Таким образом, мы констатируем факт высокой эффективности и надлежащей безопасности в/в иммуноглобулинотерапии в дозе 2 г/кг/мес у детей с расстройствами аутистического спектра, ассоциированными с генетическим дефицитом фолатного цикла. Такое лечение приводит не только к устранению или подавлению психических нарушений, но и к улучшению со стороны экстрапирамидных, эпилептических, кишечных расстройств. Полиmodalный клинический эффект иммуноглобулина, по-видимому, связан с резким снижением вирусной нагрузки в крови, повышением ранее критически сниженного количества естественных киллеров и устранением проявлений лейкоэнцефалопатии у таких детей. В предыдущих публикациях мы отмечали, что у пациентов с генетически детерминированным дефицитом фолатного цикла имеет место первичный иммунодефицит, который, по-видимому, и является непосредственной причиной широкого клинического фенотипа, охватывающего иммунозависимые психические, экстрапирамидные, эпилептические, двигательные, кишечные, инфекционные, аутоиммунные, аллергические проявления, а также лейкоэнцефалопатию. В/в иммуноглобулин оказывает комплексное положительное воздействие на большинство компонентов широкого клинического фенотипа у детей с генетическим дефицитом фолатного цикла. Этот лечебный подход способствует компенсации или по крайней мере субкомпенсации проявлений основополагающего первичного иммунодефицита, ассоциированного с генетическим нарушением цикла фолиевой кислоты.

Действующие ныне рекомендации не поддерживают применение иммуноглобулинотерапии при расстройствах спектра аутизма у детей [27], хотя мы твердо убеждены, что такая терапевтическая стратегия может быть испробована у некоторых пациентов с резистентностью к другим лечебным подходам. Учитывая обнадеживающие результаты данного клинического контролируемого испытания, целесообразно продолжить исследования в указанном направлении с большим количеством участников и более совершенным дизайном.

Список литературы

1. Євтушенко С.К., Омеляненко А.А. Застосування внутрішньовенних інфузій імуноглобуліну при захворюваннях нервової системи у дітей: Методичні рекомендації МОЗ України. — 2010. — 20 с.
2. Воронова А.В. Иммуноглобулины и стероиды в лечении детей с резистентными формами эпилепсий (научный обзор и личные наблюдения) // *Международный неврологический журнал*. — 2014. — № 5(67).
3. Amman M.G., Singh N.N., Stewart A.W., Field C.J. Psychometric characteristics of the aberrant behavior checklist // *Am. J. Ment. Def.* — 1985. — Vol. 99. — P. 492-502.
4. Baris S., Ercan H., Cagan H.H. Efficacy of intravenous immunoglobulin treatment in children with common variable immunodeficiency // *Immunol.* — 2011. — Vol. 21 (7). — P. 514-521.
5. Billiau An.D., Witters P., Ceulemans B. et al. Intravenous immunoglobulins in refractory childhood-onset epilepsy: effects on seizure frequency, EEG activity and cerebrospinal fluid cytokine profile // *Epilepsia*. — 2007. — Vol. 48. — P. 1739-1749.
6. Binstock T. Intra-monocyte pathogens delineate autism subgroups // *Med. Hypotheses*. — 2001. — Vol. 56 (4). — P. 523-531.
7. 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. 1-8.
8. 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. — Athem, Netherlands.
9. Buchwald B., Ahangari R., Weishaupt A., Toyka K.V. Intravenous immunoglobulins neutralize blocking antibodies in Guillain-Barré syndrome // *Annals of Neurology*. — 2002. — Vol. 51. — P. 673-680.
10. Cabanlit M., Wills S., Goines P. et al. Brain-specific auto-antibodies in the plasma of subjects with autistic spectrum disorder // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2007. — Vol. 107. — P. 92-103.
11. Chez G.M., Guido-Estrada N. Immune therapy in autism: historical experience and future directions with immunomodulatory therapy // *Neurotherapeutists*. — 2010. — Vol. 7. — P. 293-301.
12. Ćiric B., Van Keulen V., Paz Soldan M. et al. Antibody-mediated remyelination operates through mechanism independent of immunomodulation // *J. Neuroimmunology*. — 2004. — Vol. 146. — P. 153-161.
13. Cowan J., Cameron D.W., Knoll G., Tay J. Protocol for updating a systematic review of randomised controlled trials on the prophylactic use of intravenous immunoglobulin for patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation // *BMJ Open*. — 2015. — Vol. 5 (8). — e008316.
14. Croen L.A., Matevia M., Yoshida C.K., Grether J.K. Maternal Rh D status, anti-D immune globulin exposure during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2008. — Vol. 99 (3). — P. 234.
15. 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.
16. Donati D., Akhyani N., Fogdell-Hahn A. et al. Detection of human herpesvirus-6 in mesial temporal lobe epilepsy surgical brain resections // *Neurology*. — 2003. — Vol. 61 (10). — P. 1405-1411.
17. Engman M.L., Sundin M., Miniscalco C. Prenatal acquired cytomegalovirus infection should be considered in children with autism // *Acta Paediatr.* — 2015. — Vol. 104 (8). — P. 792-795.

18. Finberg R.W., Newburger J.W., Mikati M.A. et al. Effect of high doses of intravenously administered immune globulin on natural killer cell activity in peripheral blood // *J. Pediatr.* — 1992. — Vol. 120 (3). — P. 376-380.
19. Frye R.E. Metabolic and mitochondrial disorders associated with epilepsy in children with autism spectrum disorder // *Epilepsy Behav.* — 2015. — Vol. 47. — P. 147-157.
20. Ghaziuddin M., Al-Khouri I., Ghoaziuddin N. Autistic symptoms following herpes encephalitis // *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry.* — 2002. — Vol. 11 (3). — P. 142-146.
21. Gupta S. Treatment of children with autism with intravenous immunoglobulin // *J. Child. Neurol.* — 1999. — Vol. 14 (3). — P. 203-205.
22. Handen B.L., Melmed R.D., Hansen R.L. et al. A double-blind, placebo-controlled trial of oral human immunoglobulin for gastrointestinal dysfunction in children with autistic disorder // *J. Autism. Dev. Disord.* — 2009. — Vol. 39 (5). — P. 796-805.
23. Heuer L., Ashwood P., Schauer J. et al. Reduced Levels of Immunoglobulin in Children With Autism Correlates With Behavioral Symptoms // *Autism. Res.* — 2008. — Vol. 1 (5). — P. 275-283.
24. Hiroshi H., Seiji K., Toshihiro K., Nobuo K. An adult case suspected of recurrent measles encephalitis with psychiatric symptoms // *Seishin Shinkeigaku Zasshi.* — 2003. — Vol. 105 (10). — P. 1239-1246.
25. 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.
26. Kamei A., Ichinohe S., Onuma R. et al. Acute disseminated demyelination due to primary human herpesvirus-6 infection // *Eur. J. Pediatr.* — 1997. — Vol. 156 (9). — P. 709-712.
27. Kooij S.J., Bejerot S., Blackwell A. et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD // *BMC Psychiatry.* — 2010. — Vol. 10. — P. 67.
28. Marques F., Brito M.J., Conde M. Autism spectrum disorder secondary to enterovirus encephalitis // *J. Child Neurol.* — 2014. — Vol. 29 (5). — P. 708-714.
29. Monge-Galindo L., Pérez-Delgado R., López-Pisón J. Mesial temporal sclerosis in paediatrics: its clinical spectrum. Our experience gained over a 19-year period // *Rev. Neurol.* — 2010. — Vol. 50 (6). — P. 341-348.
30. Mostafa G.A., Al-Ayadhi L.Y. Increased serum levels of anti-ganglioside M1 auto-antibodies in autistic children: relation to the disease severity // *J. Neuroinflammation.* — 2011. — Vol. 25. — P. 8-39.
31. 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.
32. 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.
33. Perlmutter S.J., Leitman S.F., Garvey M.A. et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood // *Lancet.* — 1999. — Vol. 354 (9185). — P. 1153-1158.
34. Pinillos-Pisón R., Llorente-Cereza M.T., López-Pisón J. Congenital infection by cytomegalovirus. A review of our 18 years' experience of diagnoses // *Rev. Neurol.* — 2009. — Vol. 48 (7). — P. 349-353.
35. Plebani A., Duse M., Tiberti S. Intravenous gamma-globulin therapy and serum IgG subclass levels in intractable childhood epilepsy // *Monogr. Allergy.* — 1988. — Vol. 23. — P. 204-215.
36. Plioplys A.V. Intravenous immunoglobulin treatment of children with autism // *J. Child. Neurol.* — 1998. — Vol. 13 (2). — P. 79-82.
37. Price C.S., Thompson W.W., Goodson B. Prenatal and infant exposure to thimerosal from vaccines and immunoglobulins and risk of autism // *Pediatrics.* — 2010. — Vol. 126 (4). — P. 656-664.
38. Puangpetch A., Suwannarat P., Chamnanphol M. et al. Significant Association of HLA-B Alleles and Genotypes in Thai Children with Autism Spectrum Disorders: A Case-Control Study // *Dis. Markers.* — 2015. — Vol. 2015. — P. 724935.
39. Reinert P., Moulias R., Goust J.M. Demonstration of cellular immunity deficiency limited to measles virus in 20 cases of subacute sclerosing leukoencephalitis // *Arch. Fr. Pediatr.* — 1972. — Vol. 29 (6). — P. 655-665.
40. Ruiz J.E., Kwak J.Y., Baum L. et al. Intravenous immunoglobulin inhibits natural killer cell activity in vivo in women with recurrent spontaneous abortion // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 1996. — Vol. 35 (4). — P. 370-37.
41. Russo A.J., Krigsman A., Jepson B., Wakefield A. Low serum myeloperoxidase in autistic children with gastrointestinal disease // *Clinical and Experimental Gastroenterology.* — 2009. — Vol. 2. — P. 85-94.
42. Santaella M.L., Varela Y., Linares N., Disdier O.M. Prevalence of autism spectrum disorders in relatives of patients with selective immunoglobulin A deficiency // *P.R. Health. Sci J.* — 2008. — Vol. 27 (3). — P. 204-208.
43. Schneider C.K., Melmed R.D., Barstow L.E. et al. Oral human immunoglobulin for children with autism and gastrointestinal dysfunction: a prospective, open-label study // *J. Autism. Dev. Disord.* — 2006. — Vol. 36 (8). — P. 1053-1064.
44. Singh V.K., Lin S.X., Newell E., Nelson C. Abnormal measles-mumps-rubella antibodies and CNS autoimmunity in children with autism // *J. Biomed. Sci.* — 2002. — Vol. 9 (4). — P. 359-364.
45. Singh V.K., Warren R.P., Odell J.D. et al. Antibodies to myelin basic protein in children with autistic behavior // *Brain. Behav. Immun.* — 1993. — Vol. 7 (1). — P. 97-103.
46. Singh V.K., Lin S.X., Yang V.C. Serological association of measles virus and human herpesvirus-6 with brain autoantibodies in autism // *Clin. Immunol. Immunopathol.* — 1998. — Vol. 89 (1). — P. 105-108.
47. Strunk T., Gottschalk S., Goepel W. Subacute leukoencephalopathy after low-dose intrathecal methotrexate in an adolescent heterozygous for the MTHFR C677T polymorphism // *Med. Pediatr. Oncol.* — 2003. — Vol. 40 (1). — P. 48-50.
48. 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.
49. 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.

50. Wasilewska J., Kaczmarski M., Stasiak-Barmuta A. et al. Low serum IgA and increased expression of CD23 on B lymphocytes in peripheral blood in children with regressive autism aged 3–6 years old // *Arch. Med. Sci.* — 2012. — Vol. 8 (2). — P. 324–331.

51. Wynn J.L., Seed P.C., Cotten C.M. Does IVIg administration yield improved immune function in very premature neonates? // *J. Perinatol.* — 2010. — Vol. 30 (10). — P. 635–642.

Получено 11.04.16 ■

Мальцев Д.В.¹, Євтушенко С.К.²

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

²Харківська медична академія післядипломної освіти

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИСОКОДОЗОВОЇ ВНУТРІШНЬОВЕННОЇ ІМУНОГЛОБУЛІНОТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ ІЗ РОЗЛАДАМИ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРУ, АСОЦІЙОВАНИМИ З ГЕНЕТИЧНИМ ДЕФІЦИТОМ ФЕРОМЕНТІВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛУ

Резюме. Обґрунтування. Раніше неодноразово повідомляли про ефективність в/в імуноглобулінотерапії у деяких дітей із розладами спектру аутизму без уточнення критеріїв відбору потенційних відповідачів на імунотерапію. **Мета дослідження:** оцінити ефективність і безпечність високодозової імуноглобулінотерапії при розладах аутистичного спектру в дітей із генетичним дефіцитом фолатного циклу. **Матеріали та методи.** Досліджувану групу склали 78 дітей у віці від 2 до 10 років, які отримували в/в імуноглобулін у дозі 2 г/кг/міс протягом 6 місяців постіль. До контрольної групи увійшли діти аналогічного вікового та гендерного розподілу, які отримували лише немедикаментозну реабілітаційну підтримку. Виявляли заміни нуклеотидів MTHFR677 C > T, MTHFR1298 A > C, MTRRA/G і MTRA/G в різних комбінаціях методом полімеразної ланцюгової реакції. Динаміку психічних симптомів оцінювали за допомогою шкали Aberrant Behavior Checklist. **Результати та обговорення.** Досягли повного усунення фенотипу розладів аутистичного спектру у 21 пацієнта і вираженої позитивної динаміки — ще у 33 дітей досліджуваної

групи ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$). Паралельно відзначалася позитивна динаміка з боку інших клінічних проявів фенотипу дефіциту фолатного циклу: PANDAS (у 19 з 21), епілептичного (у 29 з 36) і кишкового (у 49 з 68 дітей) синдромів ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$). Не відмічено позитивної динаміки з боку симптомів ураження пірамідних шляхів ($p > 0,05$; $Z > Z_{0,05}$). Відзначено зниження сумарного вірусного навантаження і підвищення кількості природних кілерів у крові ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$). Майже повне усунення симптомів лейкоенцефалопатії у досліджуваній групі відзначалося у 29 пацієнтів, а виражена позитивна динаміка — ще в 24 випадках ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$). **Висновки.** В/в імуноглобулін забезпечує комплексний позитивний вплив на прояви генетичного дефіциту фолатного циклу, включаючи розлади спектру аутизму, екстрапірамідні порушення, кишковий синдром, епілептиформну активність мозку, імунодефіцит і лейкоенцефалопатію.

Ключові слова: фолатний цикл, в/в імуноглобулін, розлади спектру аутизму.

Maltsev D.V.¹, Yevtushenko S.K.²

¹National Medical University named after O.O. Bohomolets, Kyiv, Ukraine

²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

HIGH-DOSE INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN THERAPY EFFICIENCY IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS ASSOCIATED WITH GENETIC DEFICIENCY OF FOLATE CYCLE ENZYMES

Summary. Background. Previously, the effectiveness of intravenous immunoglobulin therapy has been repeatedly reported in some children with autism spectrum disorders, without specifying selection criteria of potential responders to immunotherapy. **Objective:** to evaluate high-dose immunoglobulin therapy efficacy and safety in children with autism spectrum disorders and genetic deficiency of folate cycle.

Materials and methods. The study group consisted of 78 children aged 2 to 10 years, who have been on intravenous immunoglobulin at a dose of 2 g/kg/month for 6 months. The control group included children of similar age and gender, who received only non-drug rehabilitation support. Nucleotide substitutions MTHFR677 C > T, MTHFR1298 A > C, MTRR A/G and MTR A/G in various combinations were detected by the polymerase chain reaction. The dynamics of psychiatric symptoms were assessed using the Aberrant Behavior Checklist scale.

Results and discussion. The complete elimination of the phenotype of autism spectrum disorders was achieved in 21 patients, as well as marked improvement in other 33 children of the study group

($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$). In parallel, we have noted a positive dynamics of other clinical manifestations of folate cycle deficiency phenotype: PANDAS (in 19 out of 21), epileptic (in 29 out of 36) and gastrointestinal (in 49 out of 68 children) syndromes ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$). There was no positive dynamics of the pyramidal tract lesion symptoms ($p > 0,05$; $Z > Z_{0,05}$). A decrease in the total viral load and an increase in the number of natural killer cells in the blood ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$) were marked. Almost complete elimination of leukoencephalopathy symptoms in the study group was observed in 29 patients, and a positive dynamics — in 24 cases ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$).

Conclusions. Intravenous immunoglobulin has a complex positive impact on the manifestations of a genetic deficiency of folate cycle, including autism spectrum disorders, extrapyramidal disturbances, bowel syndrome, epileptiform brain activity, immune deficiency, and leukoencephalopathy.

Key words: folate cycle, intravenous immunoglobulin, autism spectrum disorders.