



Д. В. МАЛЬЦЕВ

Інститут експериментальної і клінічної медицини
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, Київ

Нейрорадіологічні ознаки енцефалопатії у дітей з розладами спектра аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу

Результати 5 метааналізів вказують на асоціацію розладів спектра аутизму (РАС) з генетичним дефіцитом фолатного циклу (ГДФЦ) у дітей. У таких випадках формується специфічна енцефалопатія з переважанням імунозалежних шляхів патогенезу, радіологічні ознаки якої недостатньо вивчено.

Мета — описати типові нейровізуалізаційні ознаки енцефалопатії у дітей з ГДФЦ і РАС та встановити кореляції між клінічними ознаками, механізмами пошкодження нервової системи і даними нейровізуалізації для оптимізації алгоритму діагностики, моніторингу та лікування.

Матеріали і методи. Ретроспективно проаналізовано медичні дані 225 дітей (183 хлопчики і 42 дівчинки) віком від 2 до 9 років з ГДФЦ, у яких відзначено клінічні вияви РАС. Діагноз РАС установлено дитячими психіатрами за критеріями DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders) та ICD-10 (The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems). Патогенні поліморфні варіанти генів фолатного циклу визначали методом полімеразної ланцюгової реакції з рестрикцією. Нейровізуалізацію проводили за допомогою магнітно-резонансної томографії головного мозку у конвенційних режимах (T1- і T2-зважені, FLAIR) на томографах з величиною магнітної індукції котушки 1,5 Тл. Для вивчення асоціацій між досліджуваними показниками застосовували показник відношення шансів і 95 % довірчий інтервал.

Результати. Виявлено 5 основних груп нейровізуалізаційних ознак, характерних для лейкоенцефалопатії, скроневого медіанного склерозу, PANS/PITANDS/PANDAS, перенесених природженої CMV-нейроінфекції та постнатальних енцефалітів, малих аномалій розвитку ЦНС. Нейровізуалізаційні ознаки тісно асоційовані з результатами спеціальних лабораторних тестів, які характеризують відомі імунозалежні механізми пошкодження ЦНС, і появою відповідних клінічних синдромів церебральної дисфункції, що узгоджується із сучасними концепціями основних інфекційно зумовлених або автоімунних уражень нервової системи у пацієнтів з імуносупресією. Виділено лабораторно-радіологічно-клінічні комплекси (вірусіндукований скроневий медіанний склероз, автоімунний лімбічний енцефаліт, автоімунний субкортикальний енцефаліт, автоімунне або вірусіндуковане демієлінізувальне ураження півкуль великого мозку, наслідки перенесених нейроінфекцій та малі аномалії розвитку головного мозку).

Висновки. Енцефалопатія у дітей з РАС, асоційованими з ГДФЦ, має складний патогенез і є наслідком різних комбінацій низки імунозалежних форм ураження ЦНС, зумовлюючи гетерогенний клініко-радіологічний фенотип.

Ключові слова: герпесвіруси, лейкоенцефалопатія, скроневий медіанний склероз, PANDAS, аномалії розвитку мозку.

Одним із важливих досягнень у психіатрії та неврології останніх років є встановлення асоціації між генетичним дефіцитом фолатного циклу (ГДФЦ) і розладами спектра аутизму (РАС) у дітей.

Докази такої асоціації ґрунтуються на результатах щонайменше п'яти метааналізів рандомізованих контрольованих клінічних досліджень [15, 20, 27, 28, 30] і низки додаткових рандомізованих контрольованих випробувань [11], результати яких досі не систематизовані. Показано, що ГДФЦ призводить

Стаття надійшла до редакції 8 липня 2021 р.

до розвитку низки типових біохімічних порушень [10], які зумовлюють особливу форму імунodefіциту [19] і пов'язані з цим оксидативний стрес, котрий персистує [4], системне запалення, зокрема гіперпродукцію фактора некрозу пухлини- α (ФНП- α) та інших прозапальних цитокінів з нейротоксичною дією [18], опортуністичні нейротропні інфекції, зокрема спричинені вірусами герпесу 6 (HNV-6) і 7 (HNV-7) типу [23], антимозкові автоімунні реакції до автоантигенів нейронів [2] та мієліну [33]. Видається очевидним, що ці три імунозалежні механізми церебрального пошкодження відіграють важливу роль у розвитку енцефалопатії при ГДФЦ, одним із клінічних виявів якої є PAC, однак загальну концепцію патогенезу хвороби досі належним чином не оформлено. Оскільки більшість вивчених шляхів ураження центральної нервової системи (ЦНС) при ГДФЦ мають імунопоосередкований характер, говорять про специфічне порушення нейроімунного інтерфейсу як модель формування енцефалопатії в таких випадках, що може бути використано при плануванні та проведенні клінічних досліджень у цьому напрямі.

Корисним для клінічної практики був би опис типових радіологічних ознак такої енцефалопатії, що поліпшило би виявлення хвороби та оптимізувало оцінку тяжкості стану пацієнта і ефективності лікувальних втручань. J. P. Hegarty та співавт. у спеціально спланованому клінічному дослідженні недавно показали, що радіологічні дані можуть бути потенційно інформативними для прогнозування результатів реабілітації дітей з PAC [13].

З огляду на багатокомпонентність патогенезу енцефалопатії при ГДФЦ, слід очікувати виявлення комплексу нейровізуалізаційних ознак, які теоретично мають корелювати з реалізацією певних механізмів церебрального пошкодження, які є причиною їх розвитку, і появою клінічних симптомів, котрі є наслідком їх виникнення.

Мета роботи — описати типові нейровізуалізаційні ознаки енцефалопатії у дітей з генетичним дефіцитом фолатного циклу і розладами спектра аутизму та встановити кореляції між клінічними ознаками, механізмами пошкодження нервової системи і даними нейровізуалізації для оптимізації алгоритму діагностики, моніторингу та лікування.

Матеріали і методи

Ретроспективно проаналізовано медичні дані 225 дітей (183 хлопчики і 42 дівчинки) віком від 2 до 9 років з ГДФЦ та клінічними виявами за типом PAC. Усі вони були пацієнтами спеціалізованої нейроімунологічної клініки «Vivere» (реєстраційне досьє від 22.12.2018 № 10/2212-M). Отримання даних для дослідження та обробку матеріалу проведено згідно з договором № 150221 від 15.02.2021 р. та висновком комісії біоетичної експертизи (протокол № 140 від 21.12.2020 р. НМУ імені О. О. Богомольця).

Клінічний діагноз PAC встановлено дитячими психіатрами за критеріями DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) та ICD-10 (The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems).

Патогенні поліморфні варіанти генів фолатного циклу визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з рестрикцією на підставі виявлення заміни нуклеотидів MTHFR C677T у моноформі (n = 68), а також у поєднанні з іншими замінами нуклеотидів — MTHFR A1298C, MTRR A66G і/або MTR A2756G (n = 157). Ці особи утворили досліджувану групу. До контрольної групи ввійшла 51 клінічно здорова дитина (37 хлопчиків та 14 дівчаток) аналогічного вікового розподілу, які не страждали на ГДФЦ.

Оцінювали тяжкість клінічних симптомів PAC за спеціалізованою шкалою Aberrant Behavior Checklist (ABC).

Лабораторне параклінічне обстеження дітей груп спостереження проводили з урахуванням сучасних уявлень щодо механізмів пошкодження ЦНС при PAC, асоційованих з ГДФЦ. Діагностику реактивованих герпесвірусних інфекцій здійснювали методом ПЛР лейкоцитів крові (відділ нейробіохімії Інституту нейрохірургії імені А. П. Ромоданова НАМН України) відповідно до даних дослідження G. L. Nicolson та співавт. [23].

Виявлення β -гемолітичного стрептокока групи А проводили шляхом бактеріологічного посіву зі слизової ротоглотки на селективному поживному середовищі або за специфічним антиотоксичним імунітетом у сироватці крові (антистрептолізин-О, антистрептодорназа, антигіалуронідаза) (ELISA; MDI Limbach Berlin GmbH, Німеччина) [6]. Додатково проводили визначення панелі Канінгем (Cunningham Panel™) з метою ідентифікації автоантитіл до нейронів підкіркових гангліїв (ELISA, cell-based assay; Moleculera Labs Inc, США). Оцінювали результати серологічних досліджень сироватки крові на предмет виявлення специфічних антинейрональних автоантитіл, які валідовані як маркери автоімунних лімбічних енцефалітів у дітей та дорослих, а саме автоантитіл до глутамінокисної декарбоксілази (GADA), калієвих каналів нейронів, амфіфізину, NMDA-рецепторів нейронів, GABA, CV2, Yo, Ro, Hu, AMPAR 1 і 2 (імуноферментний аналіз; MDI Limbach Berlin GmbH, Німеччина), що відповідає сучасним підходам до діагностики автоімунних лімбічних енцефалітів [22].

Сироваткову концентрацію ФНП- α вимірювали методом імуноферментного аналізу (норма < 8,1 пг/мл) («Сінево», Україна).

Нейровізуалізацію проводили за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку у конвенційних режимах (T1- і T2-зважені, FLAIR) на томографах з величиною магнітної індукції котушки 1,5 Тл. Відео-електроенцефалографічний моніторинг здійснювали шляхом 30-хвилинного

запису біоелектричної активності кори головного мозку дитини у стандартних відведеннях з пробами фотостимуляції та гіпервентиляції.

Статистичну обробку матеріалу проводили шляхом порівняльного і структурного аналізу. Для визначення вірогідності відмінностей між показниками у групах спостереження використовували параметричний Т-критерій Стюдента з показником довірчої ймовірності (p) та непараметричний критерій — число знаків Z за Ю. В. Урбахом. Вірогідними вважали відмінності при $p < 0,05$ і $Z < Z_{0,05}$. Для вивчення асоціацій між досліджуваними показниками застосовували відношення шансів (ВШ) та 95 % довірчий інтервал (ДІ).

Для проведення статистичних розрахунків користувалися програмою Microsoft Excel.

Результати та обговорення

Аналіз МР-знімків у дітей з РАС, асоційованими з ГДФЦ, як і очікувалося, виявив низку нейровізуалізаційних ознак, які були типовими для цієї категорії пацієнтів і не спостерігалися у здорових осіб. Усі виявлені нейрорадіологічні ознаки можна об'єднати щонайменше в 5 різнохідних груп за їх характером. По-перше, відзначено вияви лейкоенцефалопатії різного ступеня тяжкості з переважним порушенням мієлінізації в білій речовині тім'яних часток півкуль великого мозку перивентрикулярно в так званих перитригональних зонах — ділянках термінальної мієлінізації (89 % випадків у досліджуваній групі та лише 17 % — у контрольній групі, $p < 0,05$, $Z < Z_{0,05}$). Оскільки радіологічні вияви лейкоенцефалопатії спостерігали майже в усіх пацієнтів досліджуваної групи, можна вважати ці зміни класовою ознакою для дітей з РАС, асоційованими з ГДФЦ. По-друге, мали місце вияви скроневого медіанного склерозу (temporal mesial sclerosis) з ураженням гіпокампів, парагіпокампальних звивин, мигдалеподібних тіл і острівців (67 % випадків у досліджуваній групі та лише 12 % — у контрольній групі, $p < 0,05$, $Z < Z_{0,05}$). По-третє, виявлено симптоми гіпертрофії підкіркових гангліїв півкуль великого мозку, здебільшого — хвостатих ядер, з компресією передніх рогів бічних шлуночків (39 % випадків у досліджуваній групі та лише 7 % — у контрольній групі, $p < 0,05$, $Z < Z_{0,05}$). По-четверте, діагностували нейрорадіологічні

ознаки природженої CMV-нейроінфекції (відповідно 7 та 2 % випадків, $p < 0,05$, $Z < Z_{0,05}$) і залишкові явища постнатально перенесених вірусних енцефалітів (16 та 0 % випадків, $p < 0,05$, $Z < Z_{0,05}$). По-п'яте, ідентифікували вияви так званих малих аномалій розвитку головного мозку (48 і 22 % випадків, $p < 0,05$, $Z < Z_{0,05}$) (рис. 1).

Поєднання 4—5 груп нейрорадіологічних ознак енцефалопатії розглядали як повний нейровізуалізаційний фенотип хвороби, тоді як наявність 1—3 груп інструментальних ознак ураження головного мозку — як неповний. Повний фенотип відзначено щонайменше в 40 % випадків, а неповний — у 60 %. Повний нейрорадіологічний фенотип енцефалопатії був асоційований з тяжчим клінічним станом пацієнта за шкалою ABC порівняно з особою з неповним фенотипом ($p < 0,05$, $Z < Z_{0,05}$).

Лейкоенцефалопатія, яка виявлялася на МР-знімках у вигляді плямисто або мозаїчно нерівномірно розподіленого гіперінтенсивного сигналу помірно або слабкої вираженості з нечіткими контурами в T2-зваженому режимі та режимі FLAIR, відрізнялася за тяжкістю і поширеністю у пацієнтів досліджуваної групи (рис. 2, 3).

Можна було визначити дифузну форму лейкоенцефалопатії, за якої порушення мієлінізації були майже рівномірно розподілені між різними частками півкуль великого мозку (22 % випадків). Частіше відзначали вогнищеві форми ураження білої речовини півкуль, причому тім'яна частка залучалася найчастіше, особливо — в перивентрикулярній зоні, де, як відомо, дозрівання мієліну протягом онтогенезу відбувається найпізніше. Лобно-скронево-тім'яні ураження білої речовини півкуль великого мозку мали місце в 13 % випадків, скронево-тім'яні — у 16 %, лобно-тім'яні — в 11 %, лобно-скроневі — в 3 %, ізольовані ураження білої речовини тім'яних часток — у 15 %. Спостерігали менш виражені радіологічні вияви лейкоенцефалопатії у дітей старшої вікової групи (> 4 років) порівняно з дітьми віком 2—4 роки ($p < 0,05$, $Z < Z_{0,05}$), що, ймовірно, відображує процес затриманого дозрівання мієліну у дітей з РАС, асоційованими з ГДФЦ.

Про мієлінопатію у дітей з ГДФЦ повідомляли раніше. Зокрема Т. Strunk та співавт. доповіли про феномен полегшеної демієлінізації в білій

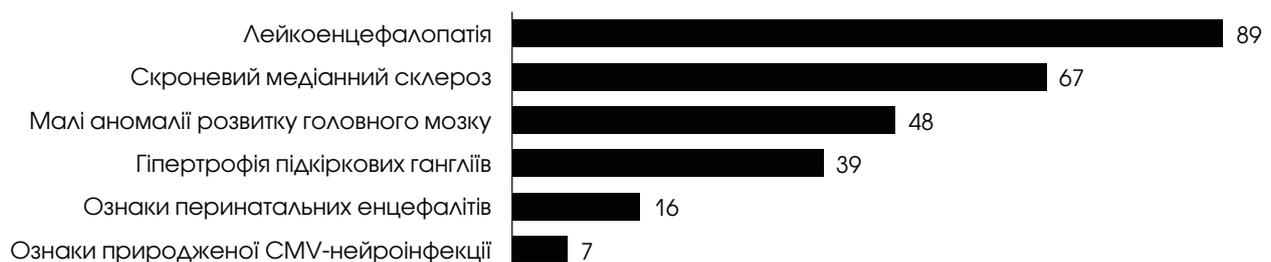


Рис. 1. Розподіл досліджуваної групи за виявленими при нейровізуалізації радіологічними фенотипами ($n = 225$)

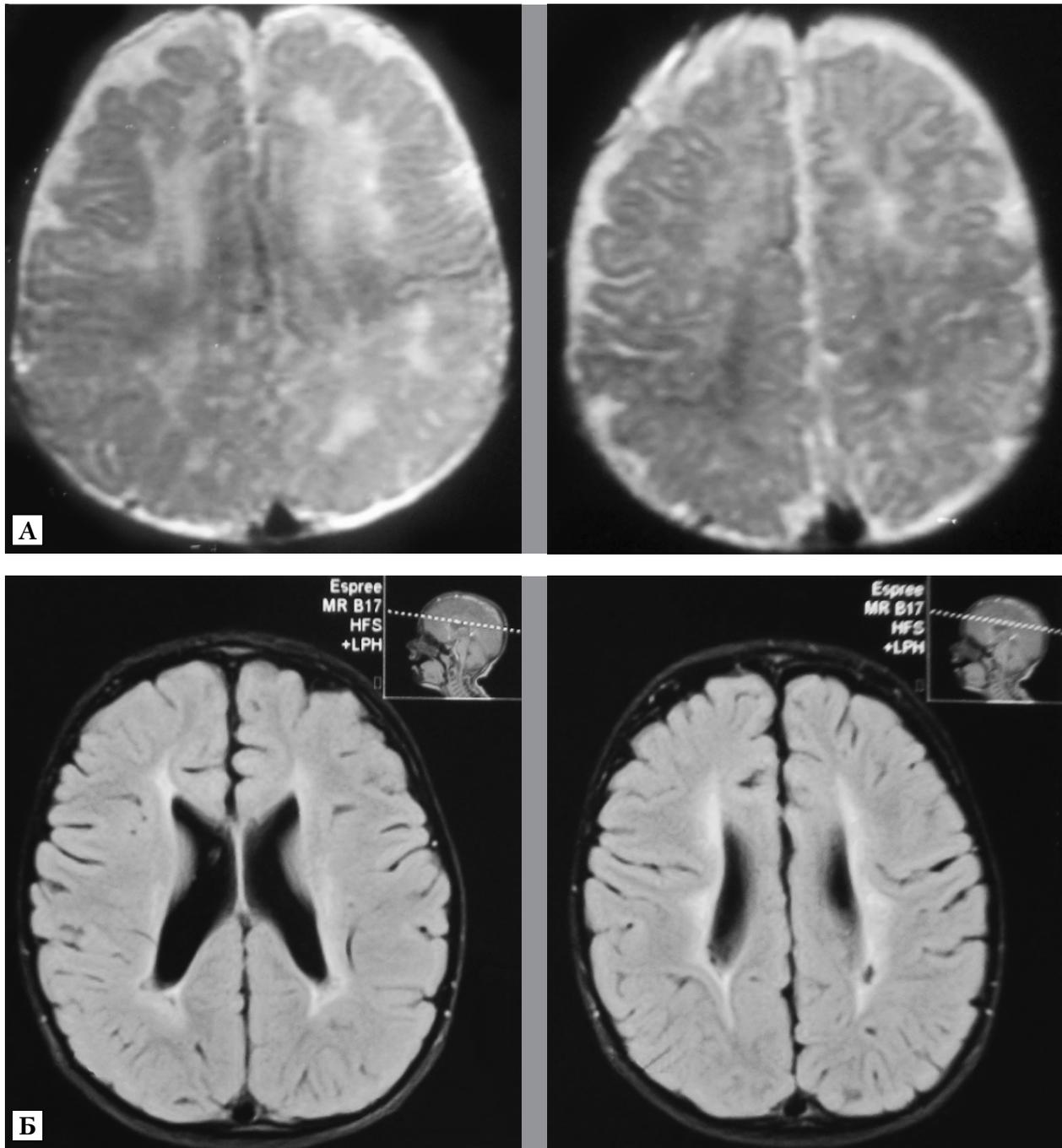


Рис. 2. Гетерогенність МР-виявів лейкоенцефалопатії у дітей досліджуваної групи (n = 225): А — незрілість головного мозку і дифузне порушення мієлінізації в білій речовині півкуль великого мозку (T2-зважений режим, аксіальна проекція); Б — велика зона перивентрикулярної демієлінізації, яка нагадує ознаки лейкодистрофії (режим FLAIR, аксіальна проекція)

речовині півкуль великого мозку при ГДФЦ, описавши підгостру лейкоенцефалопатію у пацієнта з гетерозиготною патологічною поліморфною заміною нуклеотиду MTHFR C677T при застосуванні метотрексату в низькій терапевтичній дозі [34]. L. M. Marseglia та співавт. у контрольованому клінічному дослідженні виявили зв'язок між наявністю генотипів MTHFR A1298C і A1298C/C677T і появою патологічного гіперінтенсивного МР-сигналу в T2-зваженому режимі та режимі

FLAIR у ділянці білої речовини півкуль великого мозку у доношених новонароджених, а саме перивентрикулярної демієлінізації та втрати об'єму білої речовини навколо шлуночків з розвитком вікарної венгеромегалії [17]. A. Y. Hardan та співавт. провели спеціально сплановане клінічне дослідження стану білої речовини півкуль великого мозку у дітей з РАС на підставі аналізу результатів МР-спектроскопії головного мозку ((¹H-MRS) з отриманням мультिवоксельних ехо-часових in

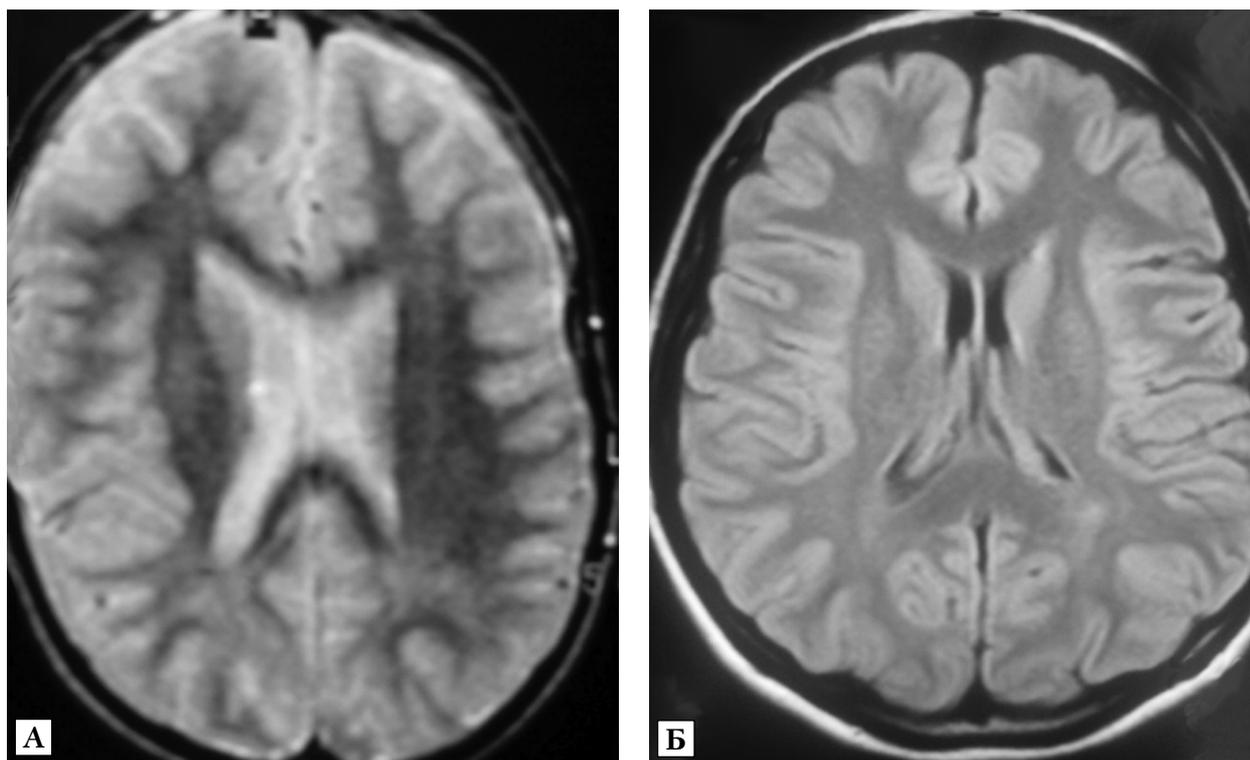


Рис. 3. Гетерогенність МР-виявів лейкоенцефалопатії у дітей досліджуваної групи ($n = 225$): А — виражене білатеральне порушення мієлінізації в тім'яних частках перивентрикулярно, дизгенезія головного мозку, деформація шлуночкової системи (T2-зважений режим, аксіальна проекція); Б — обмежене за розміром двобічне порушення мієлінізації білої речовини в тім'яних частках перивентрикулярно в зоні термінальної мієлінізації (режим FLAIR, аксіальна проекція) (власні спостереження)

vivo (1)H-MRS-даних. Протонна МР-спектроскопія продемонструвала особливий патерн метаболічних порушень, зокрема аномальне зменшення величини співвідношення N-ацетиласпартат/креатин, що вказувало на велике багатовогнищеве нерівномірно розподілене пошкодження мієліну і аномальний розвиток аксонів у білій речовині півкуль великого мозку у дітей з РАС [12].

Скроневий медіанний склероз (рис. 4), який виявлявся на МР-знімках у вигляді гіперінтенсивного сигналу від основних структур мезолімбічної системи скроневих часток півкуль великого мозку в T2-зваженому режимі та режимі FLAIR, у дітей досліджуваної групи, також відрізнявся за вираженістю та поширеністю патологічних нейровізуалізаційних змін у різних пацієнтів. Тотальна форма ураження із залученням усіх чотирьох основних структур мезолімбічної системи мала місце в 43% випадків, а парціальні форми з ураженням 1—3 зазначених структур — у 57%. Білатеральні ураження (76% спостережень) переважали над унілатеральними (34%). При парціальних ураженнях структур мезолімбічної системи найчастіше спостерігали залучення гіпокампів (64% випадків), рідше мав місце гіперінтенсивний МР-сигнал від острівців (53%), парагіпокампальних звивин (47%) та мигдалеподібних тіл (36%). Ознаки атрофії структур мезолімбічної системи зареєстровано

у більшості пацієнтів досліджуваної групи (76%), причому вияви атрофії та поширеність гіперінтенсивного сигналу були більшими у пацієнтів старшої вікової групи (> 4 роки) порівняно з дітьми віком 2—4 роки ($p < 0,05$, $Z < Z_{0,05}$), що, ймовірно, відображує повільне прогресування скроневого медіанного склерозу у дітей з РАС, асоційованими з ГДФЦ. В останніх частіше реєстрували при проведенні електроенцефалографії (ЕЕГ) епілептиформну біоелектричну активність, переважно — у лобно-скроневих відведеннях ($p < 0,05$, $Z < Z_{0,05}$), характерну для скроневої медіанної епілепсії, асоційованої зі скроневим медіанним склерозом (mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis, MTLE-HS) [36].

Отримані нами дані узгоджуються з результатами спеціально спланованого ретроспективного клінічного дослідження L. Monge-Galindo та співавт. Автори висвітили досвід діагностики скроневого медіанного склерозу в одному клінічному центрі протягом останніх 19 років у дітей із симптомами порушеного розвитку. Причинами зазначеного церебрального ураження були герпесвірусна інфекція, цитомегаловірус, пренатальна церебральна патологія. У 5 пацієнтів мав місце ізольований епілептичний синдром, у 1 — затримка психомоторного та інтелектуального розвитку, ще в 1 — РАС, у 3 — епілептичний синдром

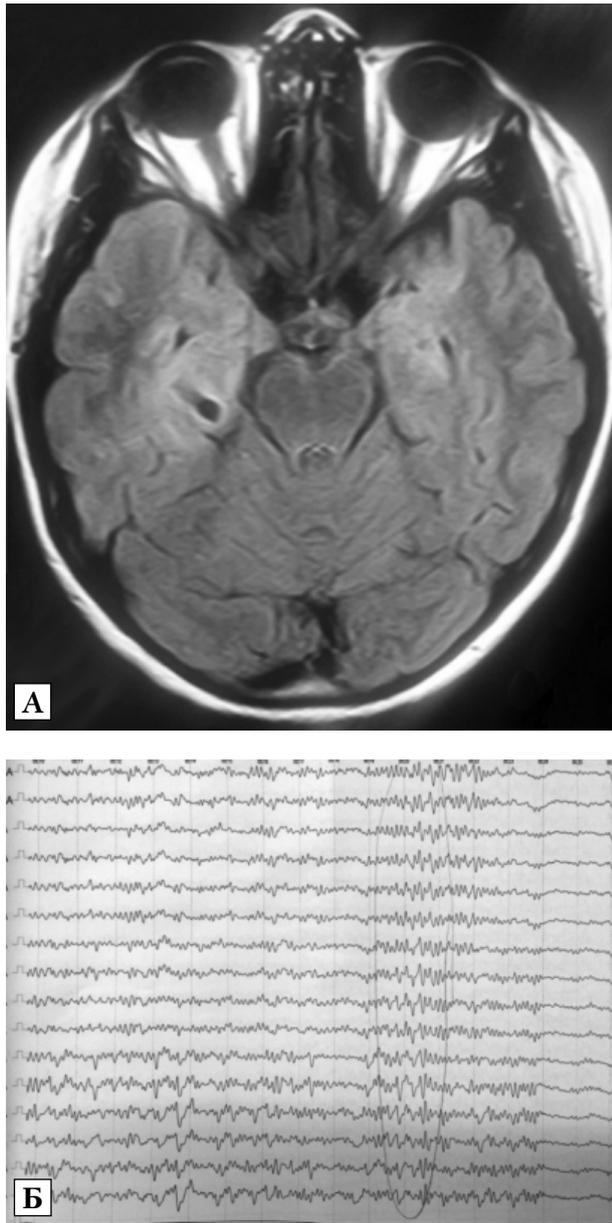


Рис. 4. Дитина з розладами спектра аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу. А — МР-знімок головного мозку в режимі FLAIR, аксіальна проекція: білатеральна гіперінтенсивність МР-сигналу в зоні гіпокампів та ознаки атрофії цих структур за вікарним розширенням локальних лікворних шляхів. Б — електроенцефалограма: епілептиформна активність (патологічні хвилі обведено), пов'язана із зазначеними нейровізуалізаційними змінами (власне спостереження)

із затримкою психомовленнєвого розвитку, ще у 1 — РАС з епілептичним синдромом, у 2 — РАС із затримкою психомовленнєвого розвитку, ще у 2 — РАС з епілептичним синдромом і затримкою психомовленнєвого розвитку, в 1 — тяжкі мігренозні цефалгічні пароксизми [21].

Гіпертрофія підкіркових гангліїв півкуль великого мозку здебільшого мала білатеральний і майже

симетричний характер (67 % випадків; рис. 5). Унілатеральні ураження зареєстровано в 33 % випадків. Переважно залучалися хвостаті ядра (89 % випадків) як ізольований радіологічний синдром або в поєднанні з ураженням інших підкіркових гангліїв (шкаралупи, блідого і сочевицеподібного ядер; 27 % випадків). Повна компресія передніх рогів бічних шлуночків унаслідок збільшення розмірів хвостатих ядер мала місце в 47 % випадків, часткова — в 53 %. Не виявлено відмінностей за нейровізуалізаційними виявами гіпертрофії підкіркових вузлів між пацієнтами різних вікових груп ($p > 0,05$, $Z > Z_{0,05}$).

Результати ЕЕГ, отримані у цієї категорії пацієнтів, вкладаються у три патерни патологічних порушень біоелектричної активності кори головного мозку. В разі початкових МР-ознак гіпертрофії хвостатих підкіркових гангліїв відзначали вияви локального гіперзбудження біоелектричної активності в проекції підкіркових вузлів півкуль великого мозку (рис. 6). У пацієнтів з виявами вираженішого збільшення розмірів *nn. caudati* реєстрували ознаки білатеральних латералізованих синхронних електричних розрядів (рис. 7). У разі МР-ознак тяжкої гіпертрофії хвостатих підкіркових ядер з повною компресією передніх рогів бічних шлуночків мала місце дифузна гіперсинхронізація біоелектричних кіркових ритмів (рис. 8).

Про гіпертрофію підкіркових гангліїв як радіологічний біомаркер говорять у контексті субкортикальних аутоімунних енцефалітів у дітей і дорослих (PANS/PITANDS/PANDAS; pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome/pediatric infection-triggered autoimmune neuropsychiatric disorder/pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections) [6]. Раніше повідомляли, що у дітей з РАС, асоційованими з ГДФЦ, щонайменше в третині випадків відзначають клініко-радіологічні ознаки субкортикального аутоімунного енцефаліту, що може пояснити отримані нейровізуалізаційні дані у дітей досліджуваної групи [1].

Під нейровізуалізаційними ознаками перенесеної природженої CMV-нейроінфекції розуміли пентаду інструментальних симптомів: вентрикуломегалію, гіпоплазію мозолистого тіла, симетричні кісти в полюсах скроневих часток, великі поля демієлінізації в білій речовині півкуль великого мозку та перивентрикулярні кальцинати (рис. 9, 10). Повний нейрорадіологічний фенотип зареєстровано в 79 % випадків, частковий (3—4 ознаки) — в 21 %. Мали місце лише білатеральні та лише асиметричні ураження. Ці зміни зазвичай поєднувалися з ознаками васкулопатії стріарних артерій, які виявляли при нейросонографічному дослідженні в антенатальний період і/або протягом першого року після народження.

Отримані дані щодо нейровізуалізаційних ознак перенесеної природженої CMV-нейроінфекції у дітей досліджуваної групи узгоджуються з результатами контрольованого клінічного випробування

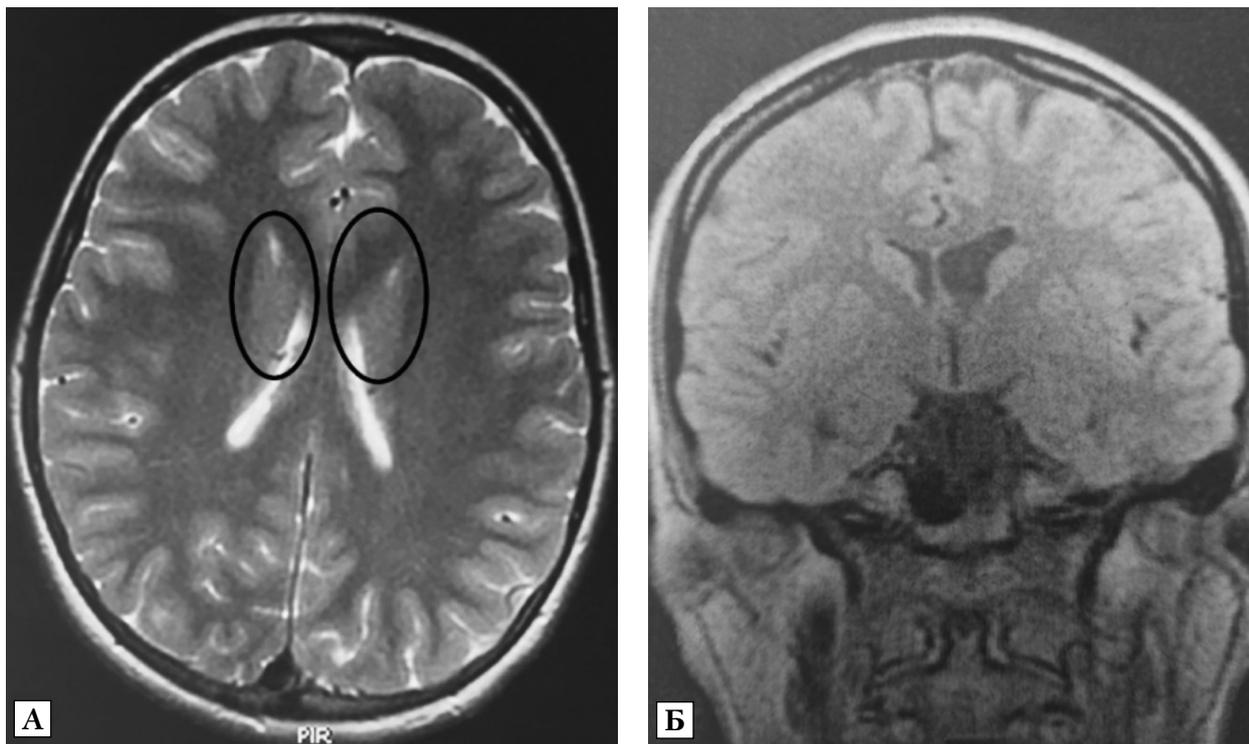


Рис. 5. МР-знімки головного мозку дітей з розладами спектра аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу (власні спостереження). А — T2-зважений режим, аксіальна проекція: ознаки білатеральної гіпертрофії хвостатих підкіркових ядер з компресією обох передніх рогів бічних шлуночків (зони ураження обведено овалом). Б — режим FLAIR, коронарна проекція: однобічна гіпертрофія хвостатого ядра з компресією іпсилатерального переднього рогу бічного шлуночка півкулі великого мозку

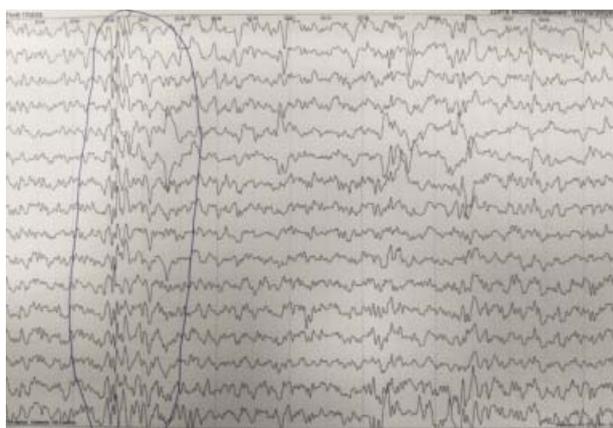


Рис. 6. EEG-ознаки збудження в ділянці підкіркових гангліїв півкулі великого мозку у дитини з розладами спектра аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу, в якій мали місце МР-ознаки гіпертрофії підкіркових гангліїв та позитивні результати панелі Канінгем (PANDAS; патологічні комплекси обведено) (власне спостереження)

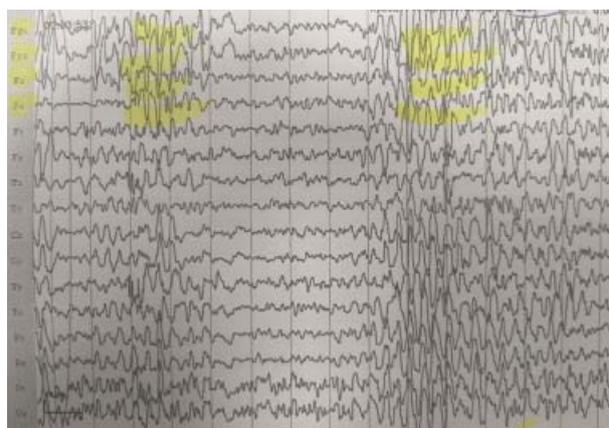


Рис. 7. EEG-ознаки білатеральних латералізованих синхронних електричних розрядів (патологічні комплекси виділено) у дитини з розладами спектра аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу, в якій мали місце МР-ознаки гіпертрофії підкіркових гангліїв та позитивні результати панелі Канінгем (PANDAS; патологічні комплекси обведено) (власне спостереження)

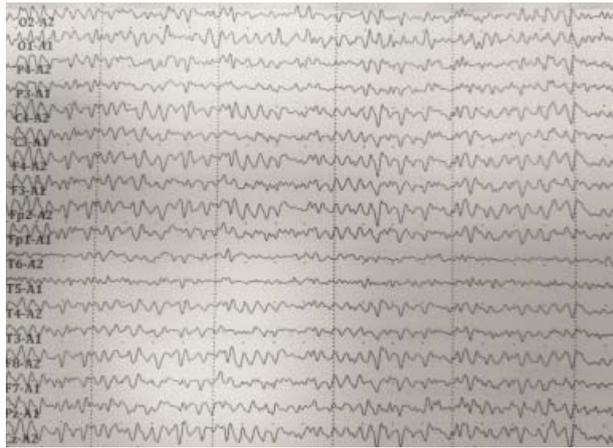


Рис. 8. EEG-ознаки дифузної гіперсинхронізації кіркової ритміки у дитини з розладами спектра аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу, в якій мали місце МР-ознаки гіпертрофії підкіркових гангліїв та позитивні результати панелі Канінгем (PANDAS; власне спостереження)

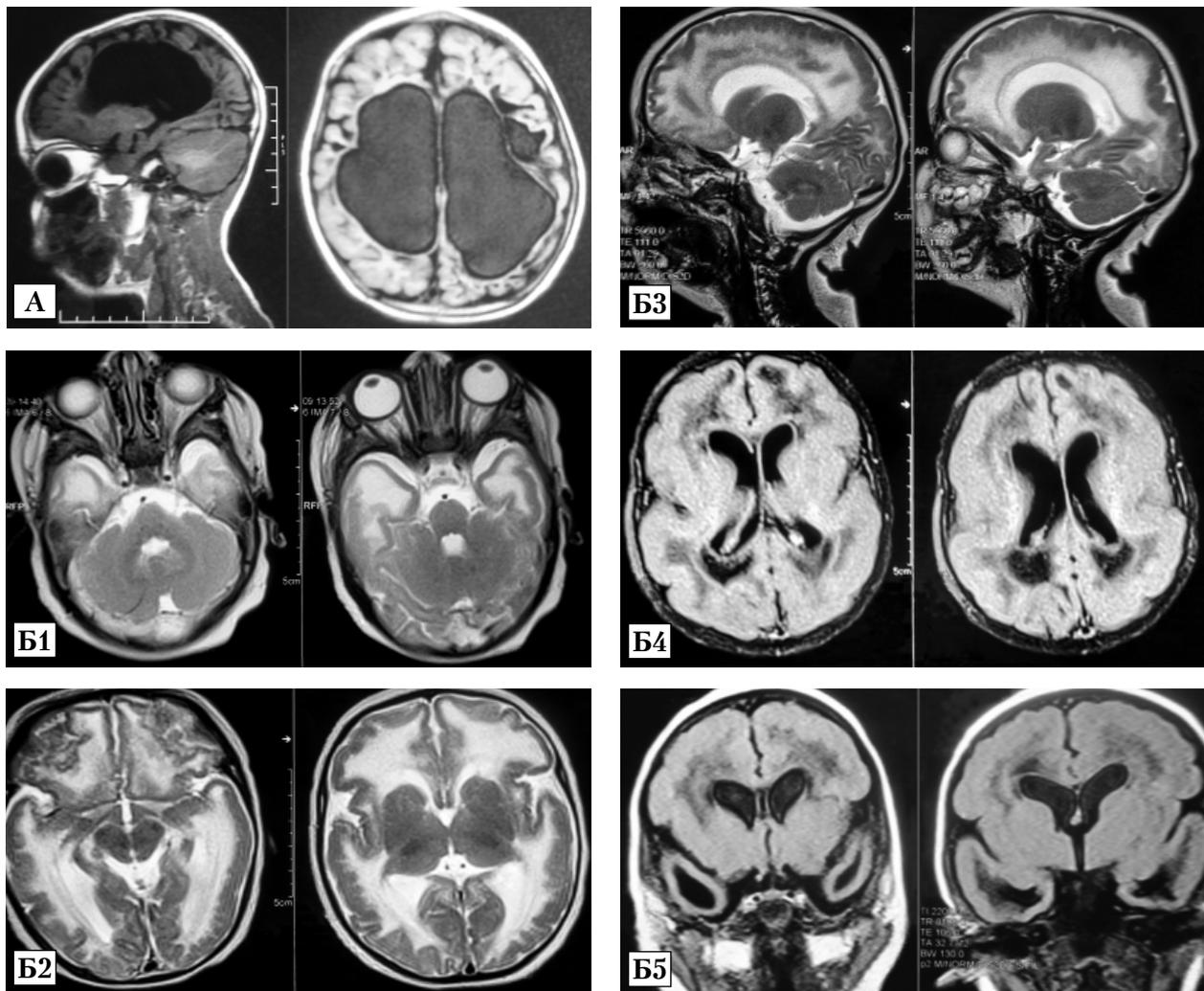


Рис. 9. Типові нейровізуалізаційні ознаки перенесеної природженої цитомегаловірусної нейроінфекції у дітей з розладами спектра аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу (власні спостереження). А (режим FLAIR; сагітальна (зліва) і аксіальна (справа) проекції) — важка вада розвитку ЦНС з вираженою вентрикуломегалією і глибокою гіпогенезією півкуль великого мозку (поренцефалія), ймовірно — внаслідок зараження вірусом в ранній період внутрішньоутробного онтогенезу; Б — комплекс класичних ознак пізнього антенатального інфікування цитомегаловірусом: симетричні білатеральні кисти в полюсах скроневих часток (Б1; T2-зважений режим, горизонтальна проекція), лейкоенцефалопатія (Б2, T2-зважений режим, аксіальна проекція); Б3, T2-зважений режим, сагітальна проекція), вентрикуломегалія (Б2; Б3; Б4, режим FLAIR, аксіальна проекція), агенезія мозолистого тіла (Б5, режим FLAIR, коронарна проекція)

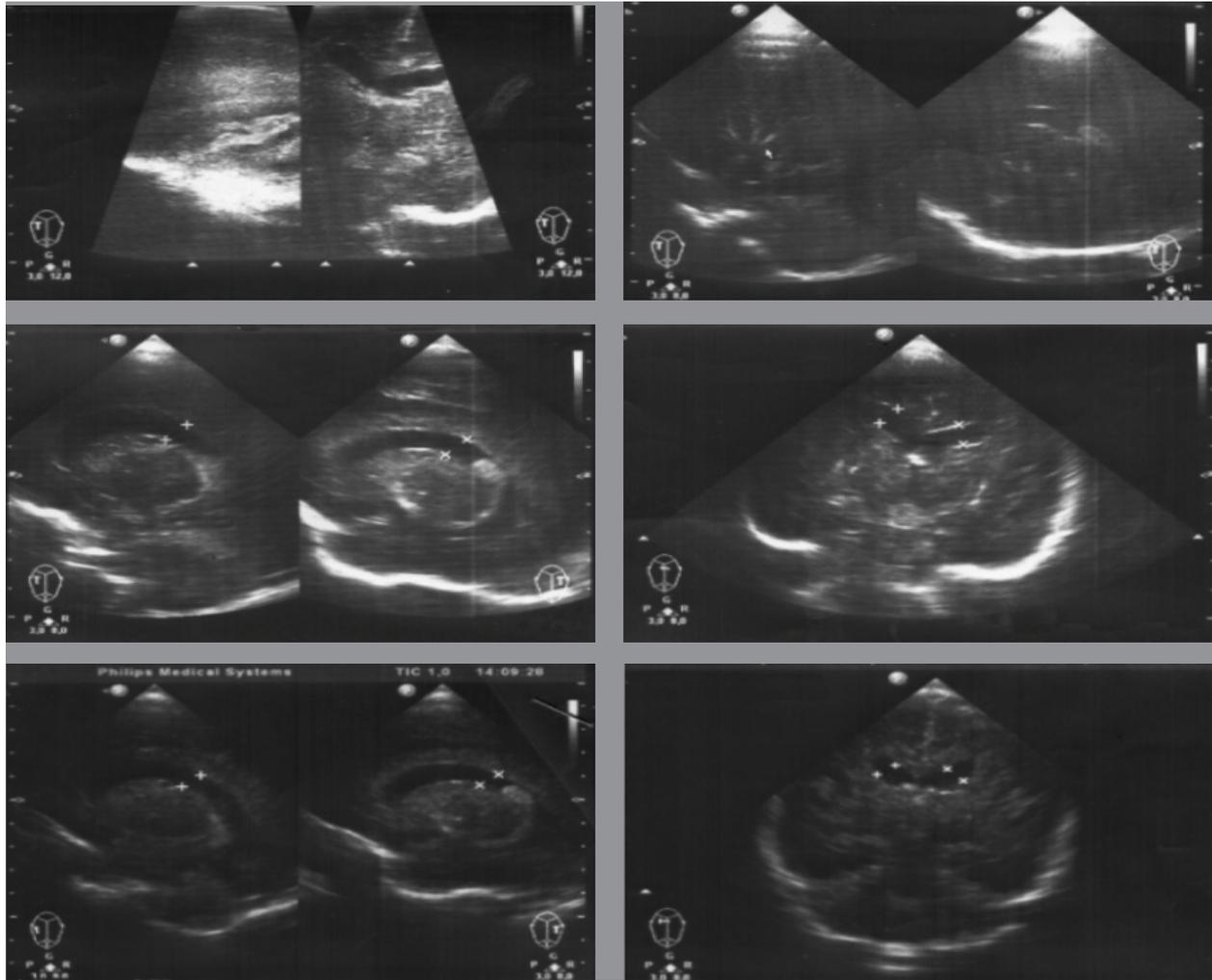


Рис. 10. Типові нейровізуалізаційні ознаки перенесеної природженої цитомегаловірусної нейроінфекції у дітей з розладами спектра аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу (власні спостереження). Комплекс класичних ознак пізнього антенатального інфікування цитомегаловірусом: васкулопатія стріарних артерій за даними ехоенцефалографії

R. Pinillos-Pisón та співавт. [25]. Автори навели результати 18-річного дослідження. За допомогою виявлення ДНК CMV на фільтрувальному папері відзначено такі вияви внутрішньоутробної CMV-інфекції: затримка антенатального розвитку, мікроцефалія, нейросенсорна приглухуватість, хориоретиніт, уповільнення розумового розвитку, розлади поведінки (особливо аутистичного спектра), вентрикуломегалія, інтракраніальні кальцифікації, енцефалокластичні порушення, лейкоенцефалопатія, кортикальна дисплазія, мальформації скроневих часток і гіпокампів, зокрема кісти в полюсах скроневих часток. Дані щодо поширеності випадків природженої CMV-інфекції, отримані в цьому дослідженні, узгоджуються з результатами контрольованого клінічного випробування A. Sakamoto та співавт. [31]. Автори встановили, що природжена CMV-інфекція з ураженням ЦНС у дітей з РАС трапляється вірогідно частіше (7,4%), ніж у загальній популяції (0,31%, $p = 0,004$). CMV ідентифікували за допомогою ПЛР у режимі реального часу сухих

зразків крові новонародженого і пуповинної крові, отриманих відразу після народження дитини.

Серед перенесених постанатально енцефалітів переважали залишкові ознаки скроневого часткового геморагічно-некротичного енцефаліту HSV-1/2 етіології (52% випадків) (рис. 11). Рідше реєстрували резидуальні явища після лімбічного енцефаліту (14%) (рис. 12), мультифокального лейкоенцефаліту (15%), стовбурового енцефаліту (9%) і церебеліту (10%). Відзначено зменшення нейровізуалізаційних виявів перенесених енцефалітів та їх трансформацію за рахунок наростання кістозних, атрофічних і гліозних змін у паренхімі головного мозку у дітей старшої вікової групи ($p < 0,05$, $Z < Z_{0,05}$), що відображувало природну еволюцію постенцефалітичних вогнищ у головному мозку людини.

Переважають випадки скроневого часткового некротично-геморагічного енцефаліту HSV1-етіології серед дітей з РАС, асоційованими з ГДФЦ, узгоджується з даними опублікованих раніше повідомлень про клінічні випадки появи клінічного

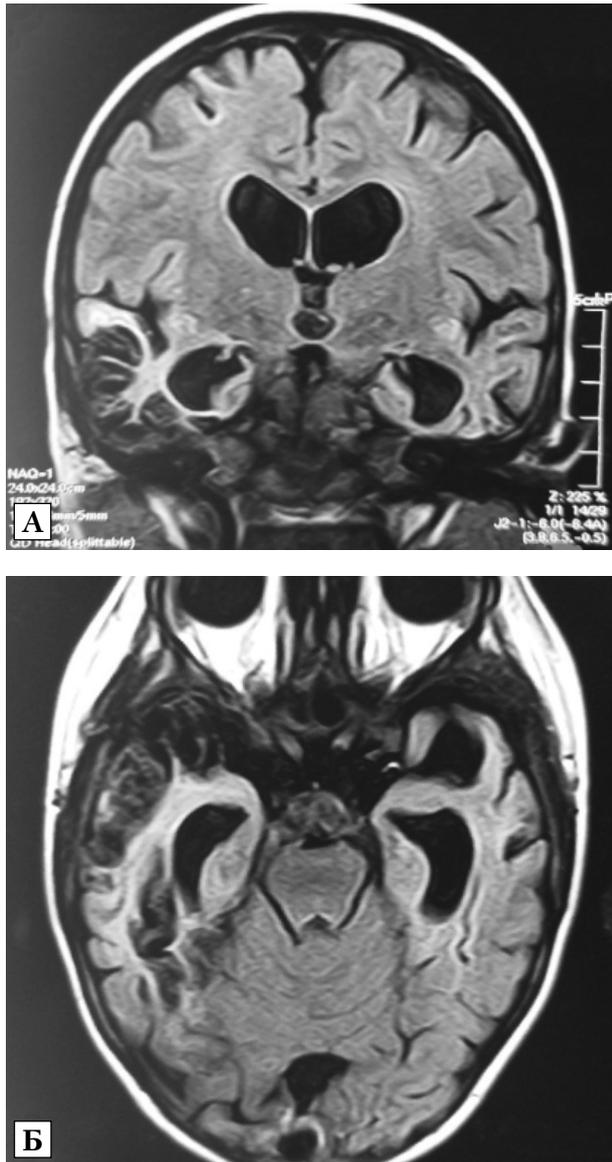


Рис. 11. МР-знімки головного мозку у режимі FLAIR у коронарній (А) і аксильній (Б) проекції у дитини з розладами спектра аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу: ознаки білатеральної атрофії та кістозно-гліозної трансформації в зоні скроневих часток півкуль великого мозку в місцях перенесеного впродовж першого року після народження двобічного скроневого часткового некротично-геморагічного енцефаліту HSV1-етіології (власне спостереження)

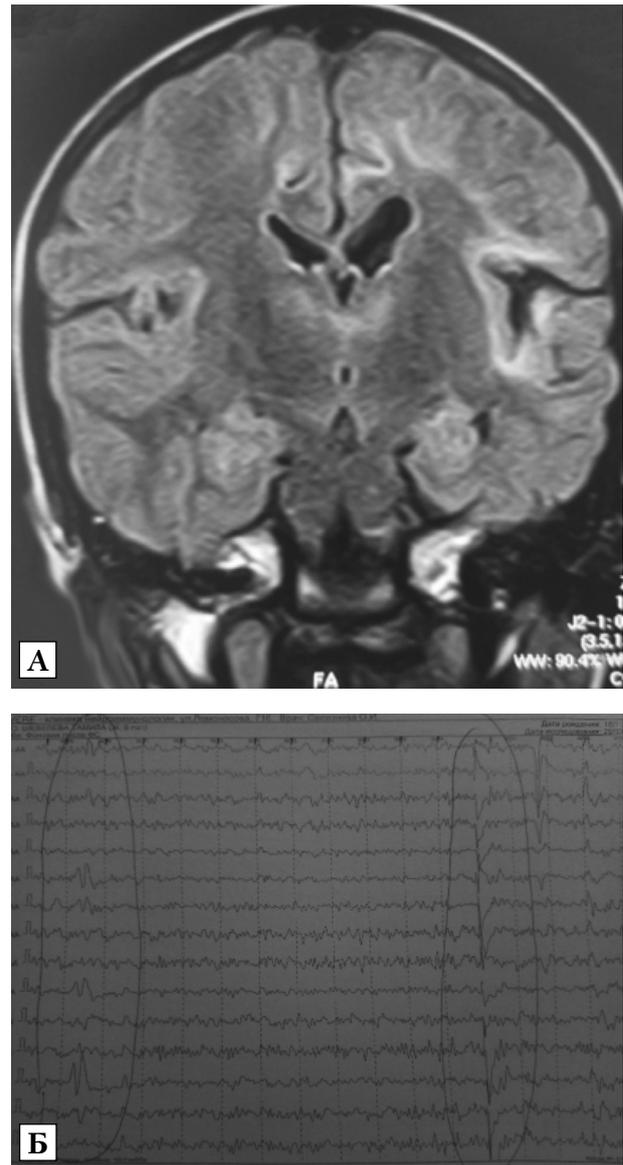


Рис. 12. МР-знімок головного мозку дитини з розладами спектра аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу в режимі FLAIR в аксильній проекції (А): ознаки білатерального автоімунного лімбічного енцефаліту, спричиненого автоантитілами до калієвих каналів нейронів, з асиметричною гіперінтенсивністю МР-сигналу і виявами атрофії обох гіпокампів та острівців з вікарним розширенням локальних лікворних шляхів. EEG (Б): епілептиформна активність (патологічні хвилі обведено) (власне спостереження)

фенотипу РАС у дітей і дорослих невдовзі після перенесення зазначеної форми нейроінфекції [5, 7, 8].

Серед «малих» аномалій розвитку головного мозку у дітей досліджуваної групи переважали нейрорадіологічні вияви кісти шишкоподібної залози (52%), ретроцеребелярної кісти (27%), унілатеральної кісти полюса скроневі частки (25%), аномалії Арнольда — Кіарі I ступеня (27%), пустого турецького сідла (16%). Рідше мали місце mega

systema magna (11%) і аномалія Денді — Уокера (9%). У 67% випадків зареєстровано декілька «малих» аномалій розвитку головного мозку в одного пацієнта. Отримані дані узгоджуються з результатами спеціально спланованого клінічного дослідження V. Ravone та співавт. [24]. Автори провели аналіз МР-знімків головного та спинного мозку пацієнтів з РАС і затримкою психомовленнєвого розвитку — носіїв патогенних поліморфних

Таблиця 1

Результати вивчення асоціацій між патологічними радіологічними феноменами та клінічними синдромами у дітей з розладами спектра аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу (n = 225)

Ознака	Дифузна лейкоенцефалопатія	Скроневий медіанний склероз	Гіпертрофія підкіркових гангліїв	Ознаки природженої CMV-нейроінфекції	Ознаки постнатальних енцефалітів	Малі аномалії розвитку
Регресивний перебіг PAC	14,4* 3,0136—68,8073	0,2973 0,1160—0,7618	1,6709 0,5767—4,8414	0,8889 0,3345—2,362	1,5235 0,6101—3,8042	0,5365 0,2122—1,3562
Епілептичний синдром	0,5333 0,1678—1,6946	8,7941* 3,0351—25,4809	1,0526 0,4006—2,766	7,5273* 2,7278—20,7716	2,9455* 1,1643—7,4515	0,4068 0,1614—1,0255
Обсесивно-компульсивний синдром	0,6327 0,2095—1,9107	1,9685 0,6853—5,6542	13,3333* 4,5013—39,4942	1,4182 0,5676—3,5433	0,5667 0,2215—1,4497	0,4793 0,192—1,1962
Гіперкінези	0,2605 0,0678—1,0015	1,8158 0,6296—5,2366	10,2222* 3,6044—28,9903	1,5235 0,6101—3,8042	0,6175 0,2429—1,5698	0,5600 0,226—1,3875
Когнітивні порушення	0,6636 0,2589—1,7008	18,857* 6,0733—58,5495	0,8889 0,3345—2,362	3,1866* 1,2547—8,0929	7,3981* 2,6492—20,6601	0,7870 0,3139—1,9732
Рухові порушення	3,3239* 1,2413—8,9007	0,9502 0,3316—2,7228	0,6545 0,2536—1,689	2,9455* 1,1643—7,4515	6,4274* 2,3134—17,8575	1,319 0,5331—3,2638

Дані наведено у вигляді ВШ та 95 % ДІ.

* $\alpha = 0,05$.

варіантів гена ензиму фолатного циклу MTHFR. Установлено, що малі природжені мальформації структур головного та спинного мозку є типовою ознакою у таких дітей і характерною знахідкою при нейровізуалізації.

Важливим є з'ясування клінічної значущості виявлених патологічних нейровізуалізаційних МР-ознак у дітей з ГДФЦ, асоційованими з PAC. Результати аналізу асоціацій між певними радіологічними феноменами та клінічними синдромами у пацієнтів досліджуваної групи наведено в табл. 1.

Отже, встановлено певні асоціації між радіологічними феноменами та клінічними синдромами, які мали місце у дітей досліджуваної групи (див. табл. 1). Загалом виявлені асоціації відповідають сучасним уявленням щодо функціонального призначення різних анатомічних структур півкуль великого мозку людини. Так, наявність дифузної лейкоенцефалопатії підвищувала шанс появи клінічних симптомів регресивного аутизму у дитини щонайменше в 14 разів, а рухових розладів — утричі. Радіологічні ознаки скроневого медіанного склерозу були асоційовані з епілептичним синдромом і когнітивними порушеннями, що відповідає вченню про MTE-HS та уявленням щодо розташування центру короткочасної пам'яті в ділянці гіпокампа [36]. Гіпертрофія підкіркових гангліїв підвищувала шанс розвитку обсесивно-компульсивного синдрому в 13 разів, гіперкінетичного синдрому — в 10 разів, що узгоджується із сучасною концепцією автоімунного субкортикального енцефаліту [6].

Радіологічні симптоми перенесеної природженої CMV-нейроінфекції, так само, як і постнатальних енцефалітів, були асоційовані з епілептичним синдромом, когнітивним зниженням та руховими розладами, що узгоджується з повідомленнями щодо залишкових явищ після перенесених нейроінфекцій [5, 9, 25]. Однак вияви «малих» аномалій розвитку головного мозку не були пов'язані з виникненням жодного з досліджуваних клінічних синдромів. Найімовірніше, це були клінічно незначущі вияви дизембріогенезу нервової системи, які є характерною ознакою при ГДФЦ [24].

Ще одним важливим завданням є пошук зв'язків між радіологічними фенотипами і результатами спеціальних лабораторних тестів, які відображують реалізацію відомих патогенетичних механізмів пошкодження ЦНС у дітей з PAC, асоційованими з ГДФЦ. Результати аналізу асоціацій між даними нейровізуалізаційних досліджень і результатами спеціально спланованого лабораторного параклінічного обстеження у дітей досліджуваної групи наведено в табл. 2.

Як свідчать дані табл. 2, МР-ознаки дифузної лейкоенцефалопатії асоціювалися з виявленням реактивованих HHV-6- і HHV-7-інфекцій та ознаками сенсibilізації до мієліну ЦНС. Відомо, що HHV-6 і HHV-7 можуть уражати олігодендроцити [3] і спричинити мультифокальні демієлінізувальні лейкоенцефаліти, які нагадують за нейровізуалізаційними ознаками автоімунні демієлінізувальні хвороби нервової системи [26], що може пояснити

Таблиця 2

Результати вивчення асоціацій між патологічними радіологічними феноменами та результатами спеціальних лабораторних тестів у дітей з розладами спектра аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу (n = 225)

Ознака	Дифузна лейкоенцефалопатія	Скроневий медіанний склероз	Гіпертрофія підкіркових гангліїв	Ознаки природженої CMV-нейроінфекції	Ознаки постнатальних енцефалітів	Малі аномалії розвитку
Реактивовані HHV-6/HHV-7-інфекції	5,2662* 2,5064—11,0648	18,1071* 7,6503—42,8568	0,7917 0,3975—1,5767	0,8868 0,4433—1,774	1,1485 0,5744—2,2963	0,9787 0,4919—1,9472
Автоантитіла до нейронів гіпокампів	0,7568 0,3796—1,5088	8,9931* 4,1046—19,7036	1,1852 0,5867—2,3943	1,0512 0,525—2,1047	0,6686 0,3352—1,3336	1,2536 0,6276—2,5041
Автоантитіла до нейронів підкіркових гангліїв	0,8567 0,4296—1,7085	1,7591 0,8740—3,5407	14,7245* 6,3708—34,0318	1,9192 0,9531—3,8647	1,3602 0,6785—2,7269	1,200 0,6005—2,398
Ознаки автосенсибілізації до мієліну	4,4136* 2,1294—9,1480	1,4380 0,7221—2,8635	1,5693 0,7875—3,1271	1,1568 0,5808—2,3042	1,040 0,5246—2,0619	0,7653 0,3849—1,5217
Підвищена сироваткова концентрація фактора некрозу пухлини- α	4,6538* 2,2383—9,6761	7,6364* 3,5371—16,4866	7,2100* 3,3498—15,4757	1,5021 0,7541—2,992	1,6397 0,8224—3,2691	0,9700 0,4858—1,9367
Ідентифікація <i>Streptococcus pyogenes</i>	1,6125 0,8011—3,2457	1,4840 0,7406—2,9737	13,3714* 5,8391—30,62	1,1073 0,5557—2,2065	1,5143 0,7611—3,0128	1,4493 0,7288—2,8820

Дані наведено у вигляді ВШ та 95% ДІ.

* $\alpha = 0,05$.

виявлену асоціацію. Крім того, роль HHV-6- і HHV-7 як тригерів автоімунної реакції при демієлінізуювальних хворобах НЦС, котрі нагадують за нейровізуалізаційними ознаками лейкоенцефалопатію у дітей з РАС, асоційованими з ГДФЦ, добре відома і вивчена [29].

МР-ознаки скроневих медіанних склерозів були асоційовані з ідентифікацією реактивованих HHV-6- та HHV-7-інфекцій і автоантитілами до нейронів гіпокампів. Ці дані узгоджуються з вченням щодо участі HHV-6 та HHV-7 у патогенезі МТЕ-НС, про що свідчать результати метааналізу і систематичного огляду рандомізованих контрольованих клінічних досліджень [36], та сучасною концепцією автоімунних лімбичних енцефалітів у людей [22]. Існують повідомлення, що HHV-6 і HHV-7 можуть бути тригерами розвитку автоімунітету при автоімунних лімбичних енцефалітах [35]. Описано непоодинокі випадки раптового виникнення симптомів РАС у людей [9, 14] і тварин [32] з автоімунним лімбичним енцефалітом.

Установлено, що МР-ознаки гіпертрофії підкіркових гангліїв півкуль великого мозку асоціювалися з виявленням автоантитіл до нейронів базальних вузлів півкуль великого мозку в сироватці крові та випадками ідентифікації β -гемолітичного стрептокока групи А в ротоглотці. Ці результати

узгоджуються із сучасною концепцією PANDAS як автоімунного субкортикального енцефаліту, спричиненого продукцією автоантитіл до нейронів підкіркових гангліїв півкуль великого мозку, за якого типовим тригером автоімунітету є саме *Streptococcus pyogenes* [6].

Підвищена сироваткова концентрація ФНП- α асоціювалася з трьома радіологічними феноменами: дифузною лейкоенцефалопатією, скроневим медіанним склерозом та гіпертрофією підкіркових гангліїв, що може відображувати добре відомий запальний характер таких уражень ЦНС [6, 29, 36]. Однак можливий і зворотний зв'язок, оскільки описано і вивчено нейротоксичні властивості ФНП- α з індукцією ураження як нейронів, так і мієліну ЦНС [16], а гіперпродукція цього цитокіну може бути не вторинною, а первинною щодо деяких із зазначених нейровізуалізаційних ознак, оскільки системне запалення, будучи наслідком імунної дизрегуляції при ГДФЦ, розглядається деякими дослідниками як самостійний пошкоджувальний чинник при формуванні енцефалопатії у дітей з РАС [18].

Радіологічні ознаки перенесеної природженої CMV-нейроінфекції, перенесених постнатальних енцефалітів та малих аномалій головного мозку не були асоційовані з жодним із досліджених результатів лабораторних тестів, які характеризують

відомі механізми пошкодження ЦНС при РАС, асоційованих з ГДФЦ, у дітей. Це можна пов'язати з тим, що зазначені радіологічні феномени відображують не поточний патологічний процес, а є ознаками залишкових явищ церебрального ураження в минулому.

Узагальнення результатів табл. 1 і 2 дає змогу говорити про виявлення певних тісних асоціацій між лабораторними ознаками відомих пошкоджувальних чинників ЦНС, радіологічними ознаками ураження нервової системи та клінічними виявами церебральної дисфункції у дітей з РАС, асоційованими з ГДФЦ. Ці асоціації дають змогу виділити типові лабораторно-радіологічно-клінічні комплекси, або діагностичні патерни, такі як вірусіндукований скроневий медіанний склероз, автоімунний лімбічний енцефаліт, автоімунний субкортикальний енцефаліт, автоімунне або вірусіндуковане демієлінізувальне ураження півкуль, наслідки перенесених нейроінфекцій та малі аномалії розвитку головного мозку. Енцефалопатія у дітей досліджуваної групи була результатом різних комбінацій зазначених комплексів. Особливістю дітей досліджуваної групи була можливість поєднання декількох із зазначених комплексів у одного пацієнта, що створювало велику кількість комбінацій і зумовлювало гетерогенність клінічних симптомів хвороби, тоді як у доступній науковій літературі ці комплекси описано здебільшого як поодинокі феномени [4, 29, 36].

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи на замовлення МОЗ України (номер держреєстрації 0121U107940).

Література

1. Мальцев Д. В. Расширенный клинико-лабораторный фенотип у детей с расстройствами спектра аутизма, ассоциированными с генетическим дефицитом ферментов фолатного цикла // Иммунология, алергология. — 2017. — № 1—2. — С. 20—38.
2. Cabanlit M., Wills S., Goines P. et al. Brain-specific autoantibodies in the plasma of subjects with autistic spectrum disorder // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2007. — Vol. 107. — P. 92—103. doi: 10.1196/annals.1381.010.
3. Campbell A., Hogestyn J., Folts C. J. et al. Expression of the Human Herpesvirus 6A Latency-Associated Transcript U94A Disrupts Human Oligodendrocyte Progenitor Migration // Sci. Rep. — 2017. — Vol. 7 (1). — P. 3978. doi: 10.1038/s41598-017-04432-y.
4. Chen L., Shi X. J., Liu H. et al. Oxidative stress marker aberrations in children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis of 87 studies (N=9109) // Transl. Psychiatry. — 2021. — Vol. 11 (1). — P. 15.
5. DeLong G. R., Bean S. C., Brown F. R. 3rd. Acquired reversible autistic syndrome in acute encephalopathic illness in children // Arch. Neurol. — 1981. — Vol. 38 (3). — P. 191—194. doi: 10.1001/archneur.1981.00510030085013.
6. Dop D., Marcu I. R., Padureanu R. et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections // Exp. Ther. Med. — 2021. — Vol. 21 (1). — P. 94. doi: 10.3892/etm.2020.9526.
7. Ghaziuddin M., Tsai L. Y., Eilers L., Ghaziuddin N. Brief report: autism and herpes simplex encephalitis // J. Autism. Dev. Disord. — 1992. — Vol. 22 (1). — P. 107—113. doi: 10.1007/BF01046406.
8. Gillberg I. C. Autistic syndrome with onset at age 31 years: herpes encephalitis as a possible model for childhood autism // Dev. Med. Child. Neurol. — 1991. — Vol. 33 (10). — P. 920—924.
9. González-Toro M. C., Jadraque-Rodríguez R., Sempere-Pérez Á. et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: two paediatric cases // Rev. Neurol. — 2013. — Vol. 57 (11). — P. 504—508.
10. Guo B. Q., Li H. B., Ding S. B. et al. Blood homocysteine levels in children with autism spectrum disorder: An updated systematic review and meta-analysis // Psychiatry Res. — 2020. — Vol. 291. — P. 113283. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113283.
11. Haghiri R., Mashayekhi F., Bidabadi E., Salehi Z. Analysis of methionine synthase (rs1805087) gene polymorphism in autism patients in Northern Iran // Acta Neurobiol. Exp. (Wars). — 2016. — Vol. 76 (4). — P. 318—323. doi: 10.21307/ane-2017-030.
12. Hardan A. Y., Fung L. K., Frazier T. et al. A proton spectroscopy study of white matter in children with autism // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. — 2016. — Vol. 66. — P. 48—53. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.11.005.
13. Hegarty J. P., Grace W., Berquist K. L. et al. A pilot investigation of neuroimaging predictors for the benefits from pivotal response treatment for children with autism // J. Psychiatr. Res. — 2019. — Vol. 111. — P. 140—144.
14. Kiani R., Lawden M., Eames P. et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis presenting with catatonia and neuroleptic malignant syndrome in patients with intellectual disability and autism // BJPsych. Bull. — 2015. — Vol. 39 (1). — P. 32—35. doi: 10.1192/bp.bp.112.041954.

Висновки

У дітей з розладами спектра аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу, відзначено 5 основних груп нейровізуалізаційних ознак, характерних для лейкоенцефалопатії, скроневого медіанного склерозу, PANS/PITANDS/PANDAS, перенесених природженої CMV-нейроінфекції та постнатальних енцефалітів, малих аномалій розвитку ЦНС.

Виявлені нейровізуалізаційні ознаки тісно асоційовані з результатами спеціальних лабораторних тестів, які характеризують відомі імунозалежні механізми пошкодження ЦНС, і появою відповідних клінічних синдромів, що узгоджується із сучасними концепціями основних інфекційно зумовлених або автоімунних уражень нервової системи людини у пацієнтів з імуносупресією.

Можна виділити певні лабораторно-радіологічно-клінічні комплекси у дітей з розладами спектра аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу (вірусіндукований скроневий медіанний склероз, автоімунний лімбічний енцефаліт, автоімунний субкортикальний енцефаліт, автоімунне або вірусіндуковане демієлінізувальне ураження півкуль великого мозку, наслідки перенесених нейроінфекцій та малі аномалії розвитку головного мозку), різні комбінації яких формують специфічну енцефалопатію з гетерогенними клініко-радіологічними ознаками і, найімовірніше, складним патогенезом.

15. Li Y., Qiu S., Shi J. et al. Association between MTHFR C677T/A1298C and susceptibility to autism spectrum disorders: a meta-analysis // *BMC Pediatr.* 2020. — Vol. 20(1). — P. 449. doi: 10.1186/s12887-020-02330-3.
16. Lindhout I.A., Murray T.E., Richards C.M. et al. Potential neurotoxic activity of diverse molecules released by microglia // *Neurochem. Int.* — 2021. — P. 105117. Online ahead of print. doi: 10.1016/j.neuint.2021.105117.
17. Marseglia L.M., Nicotera A., Salpietro V. et al. Hyperhomocysteinemia and MTHFR polymorphisms as antenatal risk factors of white matter abnormalities in two cohorts of late preterm and full term newborns // *Oxid. Med. Cell. Longev.* — 2015. — Vol. 2015. — P. 543134. doi: 10.1155/2015/543134.
18. Masi A., Quintana D.S., Glozier N. et al. Cytokine aberrations in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis // *Mol. Psychiatry.* — 2015. — Vol. 20(4). — P. 440—446. doi: 10.1038/mp.2014.59.
19. Mead J., Ashwood P. Evidence supporting an altered immune response in ASD // *Immunol. Lett.* — 2015. — Vol. 163(1). — P. 49—55. doi: 10.1016/j.imlet.2014.11.006.
20. Mohammad N.S., Shruti P.S., Bharathi V. et al. Clinical utility of folate pathway genetic polymorphisms in the diagnosis of autism spectrum disorders // *Psychiatr. Genet.* — 2016. — Vol. 26(6). — P. 281—286. doi: 10.1097/YPG.0000000000000152.
21. Monge-Galindo L., Pérez-Delgado R., López-Pisón J. et al. 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.
22. Nepal G., Shing K.Y., Yadav J.K. et al. Efficacy and safety of rituximab in autoimmune encephalitis: A meta-analysis // *Acta Neurol. Scand.* — 2020. — Vol. 142(5). — P. 449—459.
23. Nicolson G.L., Gan R., Nicolson N.L., Haier J. Evidence for *Mycoplasma ssp.*, *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.
24. Pavone V., Praticò A.D., Parano E. et al. Spine and brain malformations in a patient obligate carrier of MTHFR with autism and mental retardation // *Clin. Neurol. Neurosurg.* — 2012. — Vol. 114(9). — P. 1280—1282. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.03.008.
25. 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.
26. Poppe M., Brück W., Hahn G. et al. Fulminant course in a case of diffuse myelinoclastic encephalitis - a case report // *Neuropediatrics.* — 2001. — Vol. 32(1). — P. 41—44. doi: 10.1055/s-2001-12214.
27. Pu D., Shen Y., Wu J. Association between MTHFR gene polymorphisms and the risk of autism spectrum disorders: a meta-analysis // *Autism Res.* — 2013. — Vol. 6(5). — P. 384—392. doi: 10.1002/aur.1300.
28. Rai V. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene C677T polymorphism with autism: evidence of genetic susceptibility // *Metab. Brain Dis.* — 2016. — Vol. 31(4). — P. 727—735. doi: 10.1007/s11011-016-9815-0.
29. Saberi A., Akhondzadeh S., Kazemi S. et al. Infectious agents and different course of multiple sclerosis: a systematic review // *Acta Neurol. Belg.* — 2018. — Vol. 118(3). — P. 361—377. doi: 10.1007/s13760-018-0976-y.
30. Sadeghiyeh T., Dastgheib S.A., Mirzaee-Khoramabadi K. et al. Association of MTHFR 677C>T and 1298A>C polymorphisms with susceptibility to autism: A systematic review and meta-analysis // *Asian J. Psychiatr.* — 2019. — Vol. 46. — P. 54—61. doi: 10.1016/j.ajp.2019.09.016.
31. Sakamoto A., Moriuchi H., Matsuzaki J. et al. Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in children with autism spectrum disorder but no other major neurologic deficit // *Brain. Dev.* — 2015. — Vol. 37(2). — P. 200—205. doi: 10.1016/j.braindev.2014.03.016.
32. Scott O., Richer L., Forbes K. et al. Anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis: an unusual cause of autistic regression in a toddler // *J. Child. Neurol.* — 2014. — Vol. 29(5). — P. 691—694.
33. 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. doi: 10.1007/BF02256592.
34. 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. doi: 10.1002/mpo.10192.
35. Venâncio P., Brito M.J., Pereira G., Vieira J.P. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with positive serum antithyroid antibodies, IgM antibodies against mycoplasma pneumoniae and human herpesvirus 7 PCR in the CSF // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2014. — Vol. 33(8). — P. 882—883. doi: 10.1097/INF.0000000000000408.
36. Wipfler P., Dunn N., Beiki O. et al. The viral hypothesis of mesial temporal lobe epilepsy — is Human Herpes Virus-6 the missing link? A systematic review and meta-analysis // *Seizure.* — 2018. — Vol. 54. — P. 33—40. doi: 10.1016/j.seizure.2017.11.015.

Д. В. МАЛЬЦЕВ

Институт экспериментальной и клинической медицины
Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца, Киев

Нейрорадиологические признаки энцефалопатии у детей с расстройствами спектра аутизма, ассоциированными с генетическим дефицитом фолатного цикла

Результаты 5 метаанализов указывают на ассоциацию расстройств спектра аутизма (РАС) и генетического дефицита фолатного цикла (ГДФЦ) у детей. В таких случаях формируется специфическая энцефалопатия с преобладанием иммунозависимых путей патогенеза, радиологические признаки которой недостаточно изучены.

Цель — описать типичные нейровизуализационные признаки энцефалопатии у детей с ГДФЦ и РАС и установить корреляции между клиническими признаками, механизмами повреждения нервной системы и данными нейровизуализации для оптимизации алгоритма диагностики, мониторинга и лечения.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы медицинские данные 225 детей (183 мальчика и 42 девочки) в возрасте от 2 до 9 лет с ГДФЦ, у которых отмечены клинические проявления РАС. Диагноз РАС устанавливали детские психиатры по критериям DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders) и ICD-10 (The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems). Патогенные полиморфные варианты генов фолатного цикла определяли методом полимеразной цепной реакции с рестрикцией. Нейровизуализацию проводили с помощью магнитно-резонансной томографии головного мозга в конвенционных режимах (T1- и T2-взвешенные, FLAIR) на томографах с величиной магнитной индукции

катушки 1,5 Тл. Для изучения ассоциаций между исследуемыми показателями применяли показатель отношения шансов и 95 % доверительный интервал.

Результаты. Выявлены 5 основных групп нейровизуализационных признаков, характерных для лейкоэнцефалопатии, височного медианного склероза, PANS/PITANDS/PANDAS, перенесенных врожденной CMV-нейроинфекции и постнатальных энцефалитов, малых аномалий развития ЦНС. Нейровизуализационные признаки тесно ассоциированы с результатами специальных лабораторных тестов, характеризующих известные иммунозависимые механизмы повреждения ЦНС, и появлением соответствующих клинических синдромов церебральной дисфункции, что согласуется с современными концепциями основных инфекционно обусловленных и аутоиммунных поражений нервной системы у пациентов с иммуносупрессией. Выделены лабораторно-радиологически-клинические комплексы (вирусиндуцированный височный медианный склероз, аутоиммунный лимбический энцефалит, аутоиммунный субкортикальный энцефалит, аутоиммунное или вирусиндуцированное демиелинизирующее поражение полушарий большого мозга, последствия перенесенных нейроинфекций и малые аномалии развития головного мозга).

Выводы. Энцефалопатия у детей с PAC, ассоциированными с ГДФЦ, имеет сложный патогенез и является следствием разных комбинаций ряда иммунозависимых форм поражения ЦНС, обуславливая гетерогенный клиничко-радиологический фенотип.

Ключевые слова: герпесвирусы, лейкоэнцефалопатия, височный медианный склероз, PANDAS, аномалии развития мозга.

D. V. MALTSEV

Bogomolets National Medical University, Kyiv

Neuroradiological signs of encephalopathy in children with autism spectrum disorders associated with genetic folate deficiency

The results of five meta-analyses indicate the association of autism spectrum disorders (ASD) with genetic deficiency of the folate cycle (GDFC) in children. In such cases, specific encephalopathy is formed with predominant immune-dependent pathways of pathogenesis, the radiological signs of which are insufficiently studied.

Objective — to describe the typical neuroimaging signs of encephalopathy in children with GDFC suffering from ASD, and to find correlations between clinical signs, mechanisms of nervous system damage and neuroimaging data to optimize the algorithm of diagnosis, monitoring and treatment.

Methods and subjects. The retrospective analysis of medical data of 225 children aged 2 to 9 years with GDFC, in which there were clinical manifestations of ASD (183 boys and 42 girls). The diagnosis of ASD was made by child psychiatrists according to the criteria of DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders) and ICD-10 (The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems). Pathogenic polymorphic variants of folate cycle genes were determined by PCR with restriction. Neuroimaging was performed by MRI of the brain in conventional modes (T1- and T2-weighted, FLAIR) on tomographs with a magnetic induction of 1.5 T. To study the associations between the indicators, the odds ratio (OR) and the 95 % confidence interval (95 % CI) were used.

Results. There are 5 main groups of neuroimaging signs characteristic of leukoencephalopathy, temporal mesial sclerosis, PANS/PITANDS/PANDAS, congenital CMV neuroinfection and postnatal encephalitis, mild congenital CNS abnormalities. Neuroimaging signs are closely associated with the results of special laboratory tests that characterize the known immune-dependent mechanisms of CNS damage, and with the emergence of relevant clinical syndromes, consistent with modern concepts of major infectious or autoimmune lesions of the nervous system in immunosuppressed patients. Laboratory-radiological-clinical complexes (virus-induced temporal mesial sclerosis, autoimmune limbic encephalitis, autoimmune subcortical encephalitis, autoimmune or virus-induced demyelinating lesions of the cerebral hemispheres and mild congenital malformations) have been identified.

Conclusions. Encephalopathy in children with ASD associated with GDFC has a complex pathogenesis and is the result of combining a number of immune-dependent forms of CNS damage in different ways in different patients, leading to a heterogeneous clinic-radiological phenotype.

Key words: herpesviruses, leukoencephalopathy, temporal mesial sclerosis, PANDAS, brain development abnormalities.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Мальцев Д. В. Нейрорадіологічні ознаки енцефалопатії у дітей з розладами спектра аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу // Український неврологічний журнал. — 2021. — № 3—4. — С. 16—30. <http://doi.org/10.30978/UNJ2021-3-16>.

Maltsev DV. Neuroradiological signs of encephalopathy in children with autism spectrum disorders associated with genetic folate deficiency (in Ukrainian). Ukrainian Neurological Journal. 2021;3—4:16-30. <http://doi.org/10.30978/UNJ2021-3-16>.