



Д. В. МАЛЬЦЕВ

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

Фолат-центрична концепція патогенезу та персоніфікований мультидисциплінарний підхід GBINS до клінічного ведення дітей з нейропсихічними синдромами. Огляд

Вирішення проблеми дитячих нейропсихічних хвороб є пріоритетним завданням сучасної медицини. Останні наукові досягнення в царині генетики, молекулярної біології та імунології, які демонструють біохімічні та імунозалежні шляхи формування нейропсихічних розладів людини, проливають світло на механізми ураження головного мозку дітей з розлади аутистичного спектра (РАС), що дає підставу для оптимізму щодо подолання цієї тяжкої психіатричної патології в майбутньому завдяки впровадженню генетичних, біохімічних та імунодіагностичних підходів, а також метаболічних та імунотерапевтичних втручань з нейропротекторними ефектами. Нині утвердилася фолат-центрична концепція полігенного успадкування схильності до розвитку нейропсихічних синдромів у дітей з мультисистемним ураженням організму. Обговорюють біохімічні та імунозалежні (інфекційні, автоімунні, імунозапальні та алергійні) шляхи формування мікробіндуваної автоімунної запальної енцефалопатії з нейропсихічними клінічними виявами в контексті фолат-центричної концепції. З урахуванням нових даних запропоновано два персоніфікованих мультидисциплінарних підходи до ведення дітей з РАС та іншими нейропсихічними синдромами. Перший підхід J. J. Bradstreet зі співавт. (2010) ґрунтується на емпіричному аналізі великої групи лабораторних біомаркерів, релевантність яких продемонстрована в клінічних дослідженнях, і таргетній корекції порушень, визначених за біомаркерами (biomarker-guided interventions). У 2022 р. R. Frye розробив прогресивніший мультидисциплінарний персоніфікований підхід під назвою BaS-BiSTOR (collect Baseline data, search for Symptoms, measure Biomarkers, Select Treatment, Observe for Response), який систематизує і стратифікує діагностичні та лікувальні інтервенції, що ґрунтуються на оцінці біомаркерів. З метою вдосконалення існуючих рекомендацій щодо конкретних субтипів нейропсихічних синдромів у дітей запропоновано вдосконалений персоніфікований мультидисциплінарний підхід до клінічного ведення пацієнтів з РАС і нейропсихічними виявами, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу, під назвою GBINS (Genetic-Biochemical-Immunological-Neurological-Symptomatic evaluation). Є підстави вважати, що успішна апробація в клінічній практиці персоніфікованих мультидисциплінарних стратегій діагностики і лікування, що ґрунтуються на доказах, дасть змогу здійснити в найближчому майбутньому прорив у клінічному веденні дітей з тяжкими порушеннями психіки, що не лише забезпечить можливість одужання від прогностично несприятливого і нині некурабельного нейропсихічного розладу, а й сприятиме зупинці епідемії нейропсихічних синдромів у сучасній дитячій популяції.

Ключові слова: розлади аутистичного спектра, синдром дефіциту уваги та гіперактивності, obsесивно-компульсивний синдром, імунодіагностика, біохімічна корекція, імунотерапія.

Вирішення проблеми дитячих нейропсихічних хвороб є пріоритетним завданням сучасної медицини. Найбільшу увагу з-поміж різноманітної патології психічної сфери приділяють вивченню

етіології та патогенезу розладів аутистичного спектра (РАС) у дітей. РАС — це група гетерогенних нейропсихічних порушень, які є варіабельними за фенотипом і клінічно характеризуються дефіцитом соціальних взаємодій, порушенням комунікації та звуженням кола інтересів. За даними

Стаття надійшла до редакції 20 вересня 2022 р.

систематичного огляду Н. К. Hughes та співавт. (2018), у США за період з 1972 до 2014 р. частота зареєстрованих випадків РАС зростає з 1 випадку на 10 тис. осіб (0,01%) до 1 випадку на 57 дітей (2,0%), тобто у 200 разів, що не можна пояснити лише підвищенням якості виявлення цієї патології [57]. За останніми даними Center for Disease Control and Prevention (США, 2020), частота РАС у сучасній дитячій популяції становить 1 випадок на 44 дитини, що вказує на збереження загрозливої тенденції до поступового зростання поширеності цієї нейропсихічної патології серед дітей [76].

Вважають, що РАС не лише зумовлює соціальну дезадаптацію дитини через порушення комунікацій, а і супроводжується різноманітною коморбідною патологією (обсесивно-компульсивний синдром, синдром дефіциту уваги та гіперактивності, когнітивні порушення та інші форми психіатричних синдромів), що збільшує тяжкість клінічного стану пацієнта та погіршує якість життя як дитини, так і всіх членів її родини. Результати недавнього систематичного огляду та метааналізу F. Catalá-López та співавт. (27 контрольованих клінічних досліджень із загальною участю 642 260 дітей) свідчать про зростання щонайменше в 3,8 рази смертності від природних причин і в 2,5 рази — смертності від неприродних причин у дітей з РАС порівняно зі здоровими однолітками [27]. Згідно з даними систематичного огляду та метааналізу L. O'Halloran та співавт. (47 контрольованих досліджень), близько 25,2% дітей з РАС мають суїцидальні ідеї, спроби самогубства зареєстровано у 8,3%, завершені суїцидальні акти — у 0,2% [97]. Z. Zheng та співавт. провели систематичний огляд та метааналіз епідеміологічних досліджень за участю 1950113 учасників і виявили зростання в 3,55 рази кількості випадків шизофренії у дітей, які страждають на РАС, порівняно з особами аналогічного віку у загальній популяції, причому за даними деяких із проаналізованих досліджень, близько 50% дітей з початковим діагнозом РАС згодом формують вияви шизофренії [141].

Однак FDA досі не зареєструвала жодного препарату, який би модифікував перебіг хвороби і/або забезпечував видужання пацієнта. Як слушно зазначає R. Frye, спеціалізовані освітні програми та поведінкова терапія, які традиційно застосовують для дітей з РАС для принаймні часткової їхньої адаптації до соціальних умов, не пройшли відповідних за кількістю, обсягом і дизайном клінічних досліджень згідно з вимогами доказової медицини, тому їхня ефективність досі належним чином не підтверджена [40]. Економічний тягар, зумовлений РАС у зв'язку з інтенсивним і тривалим проведенням освітніх, соціальних та реабілітаційних програм хворим дітям, у США перевищує 7 трлн доларів на рік, однак отримані результати в багатьох випадках залишаються незадовільними [23].

Останні досягнення в царині генетики, молекулярної біології та імунології, які демонструють

біохімічні та імунозалежні шляхи формування нейропсихічних розладів людини, проливають світло на механізми ураження головного мозку дітей з РАС, що дає підставу для оптимізму щодо подолання цієї тяжкої психіатричної патології в майбутньому завдяки впровадженню генетичних, біохімічних та імунодіагностичних підходів, а також метаболічних та імунотерапевтичних втручань з нейропротекторними ефектами.

Генетичні чинники

Накопичені наукові докази дають підставу вважати генетичні чинники ключовими у розвитку РАС та інших нейропсихічних розладів у дітей, однак пенетрантність патологічних генів варіює залежно від впливу чинників довкілля, як це показують зокрема результати систематичного огляду і метааналізу досліджень (клінічні дані 6413 пар монозиготних і дизиготних близнюків) [125]. Лише у 4% дітей з РАС відзначено класичні генетичні хвороби, які виділено як окремі нозологічні одиниці, при яких лише одним генетичним порушенням можна повністю пояснити клінічний фенотип хвороби (синдром ламкої X-хромосоми, комплекс туберозного склерозу, синдром Ретта тощо) [53]. У більшості досліджених випадків РАС встановлено полігенний характер успадкування з одночасним залученням багатьох генів, що кодують різні білки і контролюють різні фізіологічні процеси в організмі людини. У дослідженні генетичних асоціацій I. Mroulimari та E. Zintzaras, в якому вивчали 57 генів-кандидатів і 128 пов'язаних поліморфізмів за даними 159 статей з електронної наукометричної бази даних PubMed, виявлено статистично значущий зв'язок фенотипу РАС з патологією генів adenosine deaminase (ADA), bone marrow stromal cell antigen-1 (CD157/BST1), dopamine receptor D1 (DRD1), engrailed homolog 2 (EN2), met proto-oncogene (MET), methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), solute carrier family 6 member 4 (SLC6A4), synaptosomal-associated protein, 25kDa (SNAP-25) та vitamin D receptor (VDR). В аель-контрастній моделі випадків порівняно зі здоровими контролерами виявлена вірогідна асоціація фенотипу РАС і заміни нуклеотидів у генах adrenoreceptor alpha 1B (ADRA1B), acetyl serotonin O methyltransferase (ASMT), complement component 4B (C4B), dopamine receptor D3 (DRD3), met proto-oncogene (MET), neuroligin 4, X-linked (NLGN4), neurexin 1 (NRXN1), oxytocin receptor (OXTR), serine/threonine-protein kinase PFTAIR-1 (PFTK1), Reelin (RELN) and Ras-like without CAAX 2 (RIT2) [92]. З огляду на ці дані, генетичну патологію, пов'язану з РАС, можна розподілити на 3 основні групи (метаболічних, імунологічних та неврологічних порушень, до яких належать розлади обміну речовин, функціонування імунної системи, нейрогенезу, синаптичної пластичності та обміну нейротрансмітерів у ЦНС).

Важливе значення має з'ясування ролі та місця кожного з багатьох пов'язаних з РАС генетичних

порушень, які містяться у геномі дитини, у розвитку нейропсихічних розладів. Результати щонайменше 5 систематичних оглядів і метааналізів РҚД, опубліковані в період з 2013 до 2021 р., що охоплюють дані від 8 до 25 випробувань, указують на асоціацію MTHFR C677T і фенотипу PAC у дітей [70, 87, 105, 107, 113]. Дані двох метааналізів РҚД підтверджують зв'язок виявів PAC з MTHFR A1298C [70, 113], а одного метааналізу РҚД — з MTRR A66G [87]. Результати контрольованого клінічного дослідження R. Naghiri та співавт. (2016) за участю 103 дітей з PAC і 130 здорових дітей аналогічного віку (контрольна група) свідчать про тісну асоціацію між MTR A2756G і PAC у дітей, продемонструвавши збільшення ризику розвитку PAC у 1,6 разу у носіїв MTR A2756G [50]. Крім того, результати щонайменше 4 систематичних оглядів та метааналізів РҚД вказують на асоціацію феномену гіпергомоцистеїнемії — специфічного розладу однокарбонного метаболізму при MTHFR C677T і подібних генетичних порушеннях з фенотипом PAC у дітей [30, 39, 49, 87].

Наведені дані дають змогу запропонувати фолат-центричну концепцію розвитку PAC та інших пов'язаних нейропсихічних синдромів у дітей з полігенним успадкуванням хвороби [128]. Можна погодитися з позицією S. Moll та E. A. Varga розглядати заміни нуклеотидів у генах фолатного циклу не як поліморфізми, а як патогенні мутації, з огляду на тяжкі клінічні наслідки, які можуть бути асоційовані з їхньою наявністю в геномі пацієнта [89].

Цикл фолієвої кислоти функціонує у тісному зв'язку з іншими біохімічними циклами і шляхами, генетичне ураження яких може призвести до подібних клінічних наслідків. S. J. James та співавт. у контрольованому клінічному дослідженні за участю 360 дітей з PAC і 250 здорових осіб контрольної групи вивчили мутації/поліморфізми у фолатному циклі та функціонально пов'язаних метаболічних шляхах і виявили асоціацію між PAC та мутаціями в генах *reduced folate carrier* (RFC 80G > A), *transcobalamin II* (TCN2 776G > C), *catechol-O-methyltransferase* (COMT 472G > A), *methylenetetrahydrofolate reductase* (MTHFR 677C > T and 1298A > C) і *glutathione-S-transferase* (GST M1) [59].

Генетичний дефіцит фолатного циклу (ГДФЦ), як вважають, призводить до розвитку PAC принаймні трьома шляхами: біохімічним за рахунок індукції гіпергомоцистеїнемії та інших пов'язаних виявів оксидативного стресу, генорегуляторним завдяки впливу на експресію багатьох патогенних і нормальних генів через порушення універсального механізму генної цензури шляхом метилювання ДНК та епігенетичним завдяки метилюванню білків і ліпідів, що впливає на їхню функціональну активність. Установлено, що приєднання метильних груп до патологічного гена зменшує його експресію, і навпаки, деметилювання здорових генів сприяє ефективній реалізації нормальних

метаболічних процесів в організмі людини. Розрізняють випадки функціональних станів гіпометилювання при переважному ураженні MTHFR, коли спостерігається множинна активація експресії небажаних генів, які мають бути в нормі репресовані, та гіперметилювання при переважному ураженні MTRR і MTR, коли помилково вимкнено низку нормальних функціонально важливих генів, без участі яких неможлива належна реалізація ключових біохімічних процесів в організмі людини [89].

Можна говорити про біохімічно-генорегуляторний дуалізм впливу ГДФЦ на організм людини, причому генорегуляторні порушення можуть виявитися сильнішими за прямі ГДФЦ-індуковані біохімічні впливи у багатьох дітей з PAC. Так, F. Horiuchi та співавт. при вивченні глобальної генної експресії в крові у дітей з PAC, яке передбачало аналіз 11617 генів, ідентифікували 117 аномально гіперактивованих та 83 патологічно пригнічених генів природженого і адаптивного імунітету, що створювало аберантний патерн функціонування імунної системи з формуванням пов'язаних між собою патологічних станів зниженої імунорезистентності та імунної дизрегуляції, що відіграють важливу роль у патогенезі PAC [55].

ГДФЦ-індуковані біохімічні порушення, ймовірно, створюють ініціальний патологічний стимул, який у подальшому багаторазово трансформується під впливом інших генів, експресія яких патологічно змінена через порушення їхнього метилювання, а також унаслідок множинних епігенетичних розладів. Ці модульовальні впливи з боку інших генів можна за локалізацією сигналу від гена в ймовірному ланцюгу патологічних подій при розвитку хвороби розподілити на три групи: проксимальні, медіальні та дистальні. Додаткові мутації у суміжних із фолатним циклом біохімічних шляхах (цикл метіоніну, шлях тіолової транссульфоруації, пуриновий обмін, біоптерин-неоптериновий шлях, мітохондріальна дисфункція тощо) [13, 16, 41] створюють проксимальні, або біохімічні, модульовальні впливи, послаблюючи чи посилюючи ініціальні ГДФЦ-індуковані метаболічні порушення одразу після їхньої появи [43]. Комплекс біохімічних розладів, сформованих на цьому етапі патогенезу, формує так званий біохімічний шлях ураження ЦНС. Релевантність виділення окремого біохімічного шляху пошкодження головного мозку у дітей з PAC підтверджується клінічною ефективністю низки специфічних лікувальних втручань, спрямованих на компенсацію специфічних біохімічних розладів [109, 110]. Крім нейротоксичного, ГДФЦ-індуковані біохімічні порушення чинять імунотоксичний вплив, призводячи до розвитку імунодефіциту та пов'язаної з цим імунної дизрегуляції, однак на кінцевий стан імунної системи впливають мутації в генах, що кодують окремі імунні чинники (так звані гени імунорезистентності, наприклад, гени ADA, CD157/BST1, C4B) та

мутації в імунорегуляторних генах, що спричиняють розвиток певної форми імунозалежної патології в умовах імунodefіциту [59]. Ці генетично-опосередковані впливи можна вважати медіальною, або імуногенною, модуляцією. Вони мають важливе значення у формуванні імунозалежних шляхів ураження ЦНС у дітей з PАС та іншими нейропсихічними синдромами. Таких шляхів відомо чотири: інфекційний, автоімунний, алергійний і запальний. Якщо для активації інфекційних чинників достатньо лише мутацій у генах імунорезистентності, то імунозалежні ускладнення (автоімунні, алергійні та запальні механізми ураження ЦНС) потребують колаборації щонайменше 2 різних мутацій для свого розвитку — одну в гені імунорезистентності, що, наприклад, спричиняє активацію певного мікроорганізму-тригера, і другу — в гені імунорегуляції, що реалізує тригерний ефект мікроорганізму щодо розвитку певного, наприклад, автоімунного, імунозалежного ускладнення з нейротропним впливом. Прикладом можуть бути делеції в генах константних ділянок імуноглобулінів, що спричиняють формування дефіциту різних класів імуноглобулінів, субкласів IgG та специфічних антитіл [54, 61, 111], що, крім інших наслідків, призводить до розвитку хронічної інфекції, спричиненої бета-гемолітичним стрептококом групи А [12]. Якщо ці генетичні порушення поєднуються з -308 G/A поліморфізмом у гені фактора некрозу пухлини- α (ФНП- α), що регулює інтенсивність імунного запалення, то створюються умови для індукованого ревматогенним стрептококом зриву імунної толерантності до автоантигенів підкіркових гангліїв півкуль великого мозку і формування автоімунного

субкортикального енцефаліту, що позначається акронімом PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections) [73].

Пов'язані між собою біохімічні та імунозалежні патологічні механізми призводять до ураження ЦНС, однак кінцева тяжкість пошкодження головного мозку визначається також впливом додаткових мутацій у генах, що регулюють нейрогенез, синаптичну пластичність та обмін нейротрансмітерів (дистальна, або нейрогенна, модуляція, наприклад, гени NLGN4, SNAP-25, DRD1) [59].

Таким чином, можна говорити про індивідуальну патологічну систему генів, що формують картину PАС та інших нейропсихічних синдромів, оскільки уражені гени функціонують не ізольовано, а у різний спосіб множинно взаємодіють один з одним на різних етапах патогенезу хвороби, суттєво трансформуючи ініціальний патологічний сигнал. При аналізі індивідуальних патологічних систем генів, що зумовлюють полігенний характер успадкування PАС, слід урахувувати, що вони призводять до якісно іншого клінічного результату, ніж проста сума їх складників. Це обґрунтовує доцільність комплексного, а не сепаратного аналізу генетичних моделей у пацієнтів з PАС. Для клінічної практики важливе значення має створення спеціалізованих діагностичних генетичних панелей, які б дали змогу рутинно визначати індивідуальні патологічні генетичні системи у дітей з нейропсихічними синдромами згідно з доказовою базою. Для зручності клінічного аналізу такі генетичні системи можна візуально репрезентувати у вигляді генетичного дерева (рис. 1).

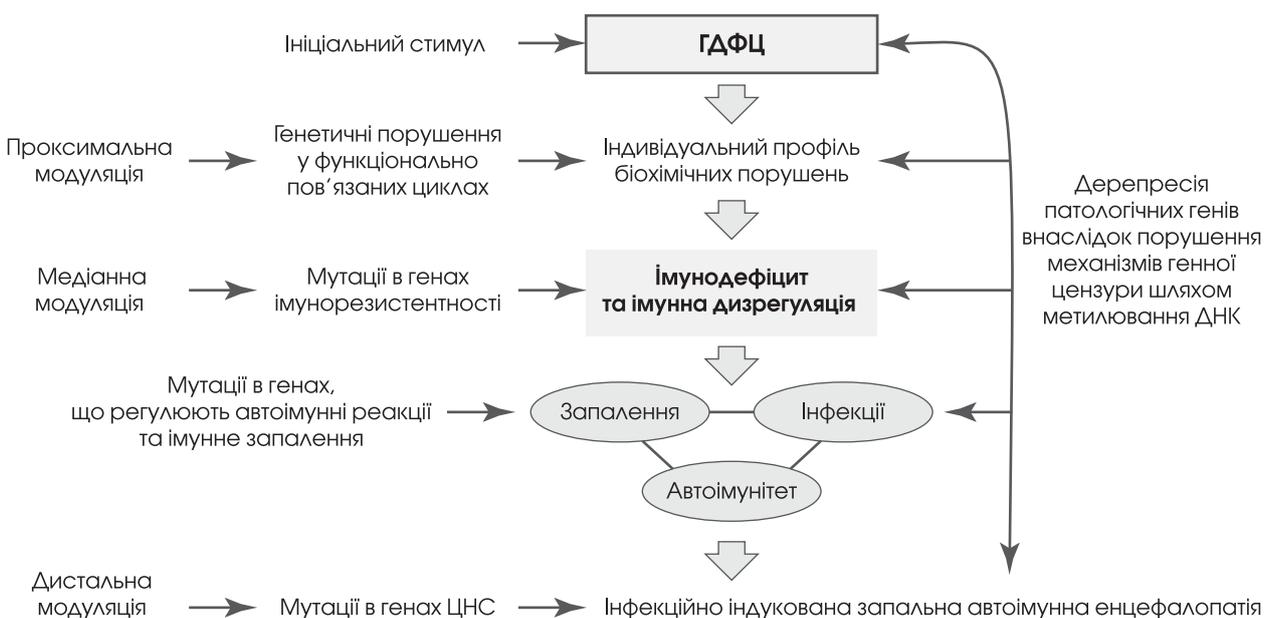


Рис. 1. Структура індивідуальних патологічних систем генів при розвитку PАС та інших нейропсихічних синдромів у дітей у контексті фолат-центричної концепції патогенезу хвороби

Біохімічні порушення

Функціонування патологічної системи генів призводить до формування множинних метаболічних аномалій, які стосуються як ЦНС зокрема, так і організму дитини в цілому [131, 138]. Найуразливішими є головний мозок, імунна система та органи травлення, які є своєрідною патологічною органомою тріадою у дітей з PAC [45, 57]. Клінічна картина хвороби значною мірою зумовлена ураженням цієї тріади, але, без сумніву, не обмежується лише нею.

Загалом різноманітні біохімічні порушення в циклі фолієвої кислоти і функціонально пов'язаних метаболічних шляхах (цикл метіоніну, шлях тіолової транссульфурації, пуриновий обмін, біоптерин-неоптериновий шлях, мітохондріальна дисфункція та ін.) [13, 16, 41] у контексті фолат-центричної концепції патогенезу хвороби можна характеризувати як стан оксидативного стресу, що персистує [30, 39] (рис. 2).

Результати метааналізу та систематичного огляду РКД, проведених A. Frustaci та співавт. у 2012 р., свідчать про ознаки оксидативного стресу у дітей з PAC. Установлено зменшення сироваткової концентрації антиоксидантних сполук глутатіону (27%), глутатіонпероксидази (18%), метіоніну (13%) та цистеїну (14%) і аномальне підвищення рівня окисненого глутатіону у сироватці крові (на 45% від нормального рівня) [39]. L. Chen та співавт. на підставі аналізу в 2021 р. 87 РКД за участю 4928 дітей з PAC і 4181 здорових одолітків контрольної групи виявили, що у дітей з PAC порівняно зі здоровими особами статистично значущо підвищена сироваткова концентрація таких прооксидантних агентів, як окиснений глутатіон (GSSG), малоновий діальдегід, гомоцистеїн, S-аденозилгомоцистеїн, оксид азоту і мідь, і навпаки, статистично значущо зменшений рівень у сироватці крові відомих антиоксидантів глутатіону (GSH), тотального глутатіону (tGSH), метіоніну, цистеїну, вітамінів B₉, D, B₁₂, E і кальцію, а також

лабораторних показників антиоксидантної системи організму людини (GSH/GSSG, tGSH/GSSG та S-аденозилметіонін/S-аденозилгомоцистеїн) [30].

Дані наведених метааналізів РКД надають низку інформативних лабораторних біомаркерів для оцінки індивідуального патерну біохімічних порушень і пов'язаного з цим оксидативного стресу. S. J. James та співавт. у 2006 р. виділили генетично-індуковані метаболічні ендотипи у дітей з PAC, зумовлені порушеннями фолатного циклу і функціонально пов'язаних метаболічних шляхів, які призводять до стану оксидативного стресу в організмі дитини [59]. Якщо говорити про сепаратний аналіз біохімічних порушень у різних метаболічних шляхах, то при переважному ураженні фолатного циклу доцільно визначити сироваткову концентрацію 5-метилтетрагідрофолату, фолієвої кислоти, фолінієвої кислоти та тетрагідрофолату, а при залученні циклу метіоніну — гомоцистеїну, метіоніну, S-аденозилгомоцистеїну та S-аденозилметіоніну. Тіолову систему транссульфурації, або глутатіоновий шлях, оцінюють за концентрацією в сироватці крові глутатіону, цистеїну, цистатіоніну та холіну, а 4-тетрагідробіоптериновий метаболізм — за рівнем у сечі неоптерину, монаптерину, ізоксантоптерину, біоптерину, примаптерину і птерину [43].

Генетично індуковані множинні метаболічні розлади у дітей з нейропсихічними синдромами формують індивідуальні патерни патологічних біохімічних порушень, або метаболічні ендотипи, для оцінки яких у клінічній практиці необхідна розробка спеціалізованих лабораторних діагностичних панелей аналізу специфічних розладів метаболізму в контексті фолат-центричної концепції патогенезу хвороби. Ідентифікація індивідуального патерну патологічних біохімічних порушень є важливим клінічним завданням, оскільки дає змогу підібрати програму біохімічної корекції для ослаблення біохімічного шляху ураження ЦНС, завдяки чому можна зменшити нейропсихічні

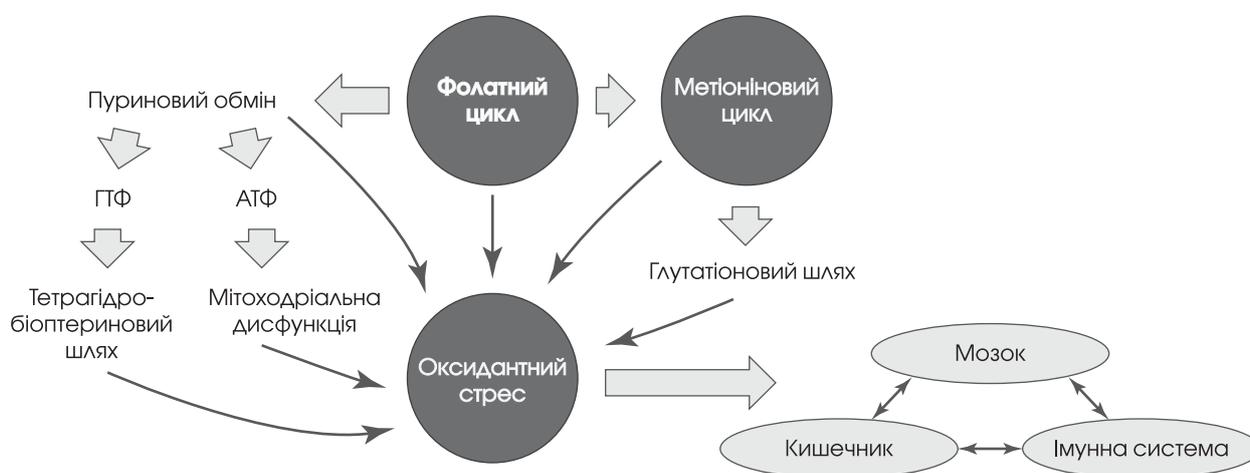


Рис. 2. Принципова схема системи ключових функціонально пов'язаних біохімічних циклів і шляхів, залучених у патогенез нейропсихічних хвороб у дітей, згідно із фолат-центричною концепцією

вияви. Так, результати недавнього метааналізу контрольованих клінічних досліджень доводять клінічну ефективність специфічної метаболічної терапії метилкобаламіном у дозі 64,5—75,0 мг/кг для корекції специфічних біохімічних порушень, індукованих ГДФЦ, і пов'язаного з цим зменшення клінічних виявів РАС у дітей [109]. Результати іншого систематичного огляду та метааналізу РКД указують на клінічну ефективність тривалого застосування d,l-лейковорину в дозі від 0,5—1,0 до 6,0—9,0 мг/кг на добу при церебральній фолатній недостатності, зумовленій автоантитілами до рецепторів фолієвої кислоти в ЦНС, у дітей з РАС [110]. Опубліковані результати контрольованих клінічних досліджень, зокрема щодо успішного застосування багатьох інших ключових метаболітів (N-ацетилцистеїн, L-карнітин та ресвератрол) з метою специфічної біохімічної корекції [34]. Ключові біохімічні порушення і засоби їхньої корекції у дітей з РАС детально розглянуто у систематичному огляді R. E. Frye і D. A. Rossignol [43]. Без сумніву, список рекомендованих засобів біохімічної корекції у дітей з РАС розширюватиметься з кожним роком на підставі результатів нових контрольованих клінічних досліджень.

Імунологічні порушення

Шляхом індукції біохімічних, генорегуляторних та епігенетичних порушень ГДФЦ розлади у функціонально пов'язаних циклах пошкоджують дозрівання і функціонування імунної системи дитини. Як зазначають Н. К. Hughes та співавт. у систематичному огляді, присвяченому феномену порушення роботи імунної системи у дітей з РАС, у таких випадках відзначають аберантний цитокиновий профіль, відхилення в абсолютній і відносній кількості імунокомпетентних клітин та їхніх субпопуляцій, ознаки нейрозапалення, порушення роботи системи адаптивного і вродженого імунітету, дисбаланс імуноглобулінів різних класів та ознаки автоімунітету [57]. Згідно з результатами деяких досліджень, глибина дефіциту імунних чинників корелює з тяжкістю клінічних виявів нейропсихічних розладів у дітей [54].

У дітей з нейропсихічними синдромами формуються амбівалентні порушення імунного статусу, зокрема одночасне співіснування дефіциту/супресії одних чинників імунітету [132, 133] та надлишку/гіперактивності інших [22, 44], що, крім інших причин, пов'язано з реципрокними зв'язками між різними компонентами імунної системи, здатної до саморегуляції. Наслідками дисбалансу в імунному статусі є феномен зниження імунорезистентності через брак певних імунних чинників, що захищають від інфекційних агентів [14] і пухлин [33], та феномен імунної дизрегуляції з розвитком імунозапальних, алергічних і автоімунних реакцій через порушення ендогенних механізмів регуляції імунного запалення та підтримання імунної толерантності до низки антигенів [57]. Ідеться про

імуноопосередкований субтип РАС у дітей, виділений С. J. McDougle та співавт. у 2015 р. [85].

Різноспрямовані зміни в імунному статусі продемонстровано в недавньому контрольованому клінічному дослідженні, яке виявило у дітей із РАС зниження кількості в крові NK, NKT, CD8⁺-цитотоксичних Т-лімфоцитів, сироваткової концентрації деяких класів імуноглобулінів, субкласів IgG та зниження функціональної активності мієлопероксидази нейтрофілів паралельно з аномальним підвищенням кількості циркулюючих імунних комплексів, CD3⁺ та CD3⁺CD4⁺-Т-лімфоцитів, CD3⁺CD19⁺-В-клітин, сироваткової концентрації IgE, IgM, IgA та IgG4 [4].

З огляду на відому варіабельність патологічних змін в імунному статусі у різних дітей з РАС, M. Careaga та співавт. пропонують виділяти так звані імунні ендотипи, що можуть призводити до різних імунозалежних ускладнень і потребувати різних імунотерапевтичних втручань для імунокорекції [25].

Виділено специфічну форму первинного імунодефіциту, асоційованого з ГДФЦ [79]. Клінічно імунодефіцит у дітей з РАС виявляється пентадою синдромів (інфекційні, алергічні, імунозапальні, автоімунні та онкологічні вияви, які згідно з постулатами клінічної імунології є складовими фенотипу первинного імунодефіциту) (рис. 3).

A. A. Mauracher та співавт. у систематичному огляді, який охоплював дані 186 наукових публікацій, виділили патерн імунної дизрегуляції, характерний для первинних імунодефіцитів людини (автоімунітет (64% випадків), кишковий синдром (38%), лімфопроліферація (36%) та алергія (34%)) [84]. У пацієнтів з ГДФЦ повністю відтворюється патерн імунної дизрегуляції, характерний для первинних імунодефіцитів людини. Результати недавнього великого популяційного дослідження J. Isung та співавт., в якому вивчали медичні дані 14 млн мешканців Швеції, вказують на те, що у дітей з первинними імунодефіцитами ризик розвитку РАС зростає щонайменше в 3,2 рази порівняно з однолітками, яким не діагностували хвороби імунної системи, і на залучення імунних механізмів у патогенез нейропсихічних розладів у таких випадках [58].

З огляду на наведені дані очевидно є безпрецедентна відповідність клінічних фенотипів ГДФЦ, поширеного в популяції, що вражає здебільшого систему природженого імунітету, і первинного дефіциту манозозв'язувального лектину як поширеного в популяції генетично детермінованого імунодефіциту з переважним ураженням природженого імунітету (таблиця).

У клінічній практиці необхідне типування дітей з нейропсихічними синдромами за характером імунологічних розладів для ідентифікації індивідуального імунного ендотипу ГДФЦ-індукованого імунодефіциту, оскільки

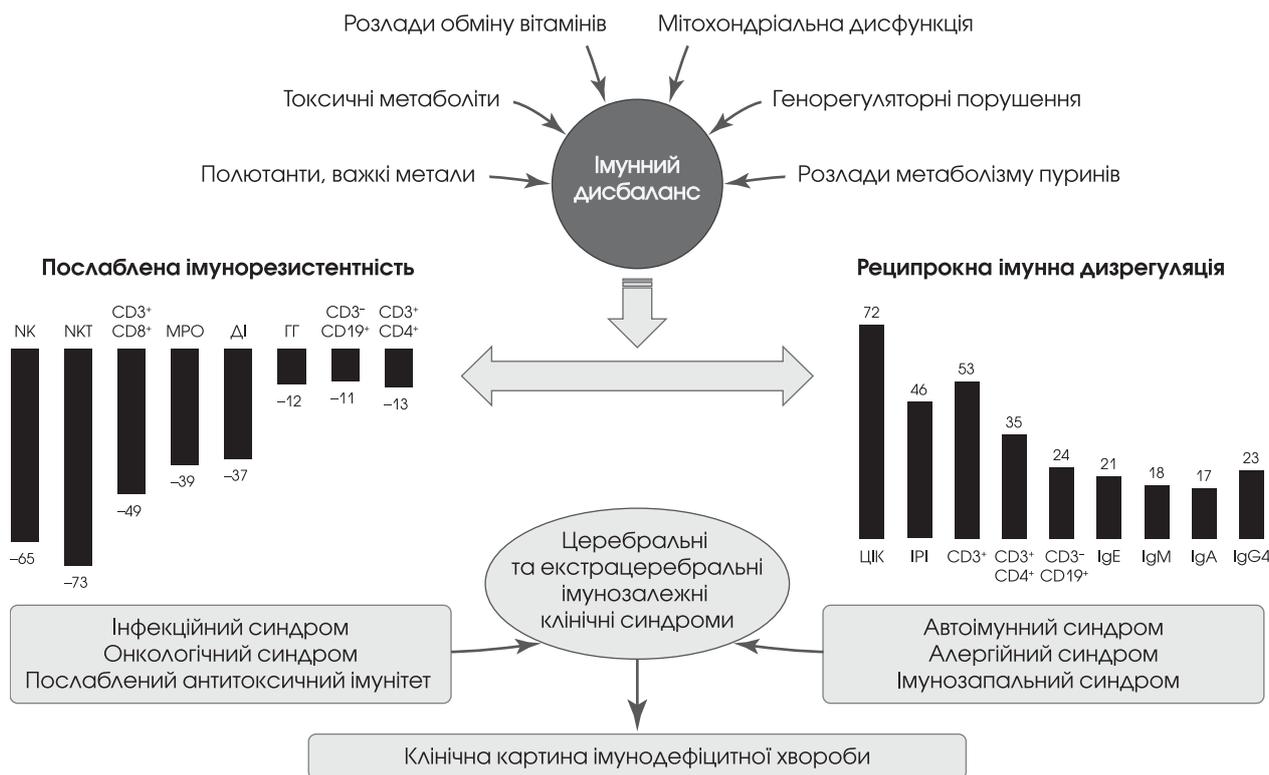


Рис. 3. Патогенез специфічної форми ГДФЦ-індукованого імунodefіциту у дітей з нейропсихічними синдромами і клінічні наслідки в контексті фолат-центричної концепції патогенезу хвороби: ΔI — дисімуноглобулінемія; ГГ — гіпогаммаглобулінемія; ЦИК — циркулюючі імунні комплекси; IPI — імунорегуляторний індекс; NK — природний кілер; NKT — природний кілерний T-лімфоцит; MPO — мієлопероксидаза; CD — кластер диференціації

Т а б л и ц я

Порівняльна характеристика клінічних фенотипів генетичного дефіциту фолатного циклу і первинного дефіциту манозозв'язувального білка у людей

№ Ознака	ГДФЦ	Дефіцит манозозв'язувального білка
1 Інфекційний синдром	Знижена резистентність до стрептокока і герпесвірусів [3]	Схильність до стрептококової [31] та герпесвірусної інфекції [7]
2 Автоімунний синдром	Ревматоїдний артрит [11, 19, 35], системний червоний вовчак [5], ревмокардит [26], спондилоартрит [8, 139] тощо [93]	Ревматоїдний артрит [114], системний червоний вовчак [47], ревмокардит [60], спондилоартрит [8]
3 Алергійний синдром	Бронхіальна астма [69], атопія [129]	Бронхіальна астма, атопія [15]
4 Психіатрична патологія	Біполярний розлад, депресія, шизофренія [36, 100]	Біполярний розлад, панічні атаки, шизофренія [38]
3 Нейродегенеративна патологія	Хвороба Альцгеймера [101]	Хвороба Альцгеймера [38]
4 Онкологічний синдром	Гострий лімфолейкоз, рак яєчників, гепатоцелюлярна карцинома тощо [10, 28, 68, 104, 106, 117, 130]	Гострий лімфолейкоз, рак яєчників, гепатоцелюлярна карцинома тощо [121]
5 Імунозапальні ураження	Неспецифічний виразковий коліт [112]	Неспецифічний виразковий коліт [64]
6 Обтяження іншої генетичної патології	Підвищення ризику розвитку та обтяження хвороби Дауна [108]	Обтяження хвороби Дауна [96]
7 Судинні ураження	Атеросклероз і пов'язані з ним ускладнення [17]	Атеросклероз і пов'язані з ним ускладнення [75]
8 Безпліддя	Множинні епізоди спонтанних абортів [29]	Множинні епізоди спонтанних абортів [32]
9 Гемокоагуляційні порушення	Схильність до тромбозів [137]	Схильність до тромбозів [32]

різні порушення в імунному статусі можуть бути пов'язані з різними інфекційними чинниками, імунозалежними ускладненнями та відповідними клінічними результатами, а також потребують різних підходів до імунотерапії. Так, показано, що дефіцит NK, NKT і CD8⁺-цитотоксичних Т-лімфоцитів асоційований з реактивованими герпесвірусними інфекціями, дефіцит класів і субкласів імуноглобулінів — зі стрептококовою інфекцією, дефіцит мієлопероксидази — з кандидозом, що впливає на характер інфекційного синдрому і пов'язаних імунозалежних виявів [3].

Імунодефіцит у дітей з ГДФЦ потребує імунокорекції. Продемонстрована у контрольованому клінічному дослідженні недавно користь від комбінованої імунотерапії Пропесом та Інфламафертином є першим кроком до розробки ефективних імунотерапевтичних підходів для усунення розладів у клітинному імунітеті у дітей з РАС [80], тоді як вияви гіпоімунoglobulinemії, дефіцитів субкласів IgG та специфічних антитіл у таких випадках можуть бути ефективно компенсовані за допомогою низькодозової і середньодозової внутрішньовенної (в/в) імуноглобулінотерапії, як свідчать результати систематичного огляду та метааналізу клінічних досліджень R. E. Frye і D. A. Rossignol (2021) [111].

Інфекційні чинники

У зв'язку з імуноскомпрометованим станом діти з РАС та іншими нейропсихічними синдромами характеризуються зниженою імунорезистентністю, що зумовлює підвищену схильність до низки інфекційних агентів, які є першим імунозалежним чинником ураження нервової системи в таких випадках. Нині утвердилися уявлення про дуалізм мікроб-індукованих шляхів ураження ЦНС у дітей з РАС. Можна виділити прямий шлях пошкодження, коли мікроорганізм спричиняє гостру або хронічну нейроінфекцію, і непрямі шляхи, пов'язані з пошкодженням головного мозку мікроб-індукованими автоімунними та імунозапальними реакціями.

T. Binstock у 2001 р. уперше виділив субгрупу дітей з РАС з аномально зниженою імунорезистентністю до низки внутрішньоклітинних (інтрамоцитарних) інфекційних агентів [14]. Нині можна стверджувати, що автор описав патерн інфікованості дітей з ГДФЦ. Накопичені дані вказують на вибіркочутливість дітей з РАС до опортуністичних та умовно патогенних мікроорганізмів, що, як показують результати недавнього контрольованого клінічного дослідження, пов'язане з неоднорідним ураженням компонентів імунної системи при формуванні ГДФЦ-індукованого імунодефіциту. Установлено, що діти з РАС частіше хворіють на герпесвірусні інфекції [14, 95, 126], ТТV-інфекцію [3], мікоплазмоз та хламідіоз [95], ерсиніоз [14], бореліоз [65], кандидоз [56], стрептококову інфекцію [61] і токсоплазмоз [94] порівняно з психічно здоровими однолітками. Зазначені мікроорганізми

належать до специфічного мікробного спектра, асоційованого з ГДФЦ-індукованим імунодефіцитом, у дітей з РАС [3].

Імунний статус дитини з РАС значною мірою визначає характер інфікованості, оскільки йдеться переважно про опортуністичні та умовно патогенні убіквітарні патогени. Як показують результати контрольованого клінічного дослідження, реактивовані HHV-6-, HHV-7-, ТТV-інфекції у дітей з РАС реєструють переважно при дефіцитах NK-, NKT- і CD8⁺-цитотоксичних Т-клітин. Стрептококова інфекція пов'язана з гіпо- і дисімуноглобулінемією, а також з дефіцитом мієлопероксидази. Кандидоз асоційований лише з дефіцитом мієлопероксидази. Токсоплазмоз спостерігається при дефіциті CD3⁺CD4⁺-Т-хелперів і комбінованих порушеннях імунітету. Наслідки природженої CMV-нейроінфекції мають місце лише при комбінованих порушеннях імунітету [3].

Інфекційний чинник може формувати незалежний механізм пошкодження ЦНС у дітей з РАС у деяких випадках, що підтверджується клінічними повідомленнями про розвиток фенотипу РАС після перенесених постнатально вірусних енцефалітів [46] (енцефалітичний механізм), аномально велику частоту випадків природженої цитомегаловірусної нейроінфекції в цієї категорії пацієнтів [116] (тератогенний механізм) і розвиток у деяких дітей ознак скроневого медіанного склерозу [90] (нейродегенеративний механізм), який згідно з результатами останнього систематичного огляду та метааналізу контрольованих клінічних досліджень асоційований з HHV-6 [135], що проникає до мезолімбічної системи головного мозку трансольфакторним шляхом [51].

Мікроорганізми у дітей з РАС можуть бути як тригерами аномального церебрального гіперзапалення [66] (запальний непрямий механізм), так і автоімунітету до нейронів [44, 71, 127] та мієліну [118] ЦНС (автоімунний непрямий механізм). Відзначають феномен селективного впливу мікроорганізмів різних таксономічних груп на продукцію автоантитіл до автоантигенів головного мозку та екстрацеребральні автоантигени. Як свідчать результати недавнього контрольованого клінічного дослідження, серологічні ознаки автоімунізації до автоантигенів підкіркових гангліїв півкуль великого мозку асоційовані зі *Streptococcus pyogenes* та *Borrelia*, до нейронів мезолімбічної системи — з EBV, HHV-6, HHV-7, *Toxoplasma* і ТТV, до мієліну ЦНС — з EBV, HHV-6, HHV-7, *Borrelia* та ТТV, до ядер клітин сполучної тканини і посмугованих м'язів — з EBV, HHV-6, HHV-7, *Borrelia* та ТТV [3]. Крім того, мікроорганізми можуть визначати інтенсивність, характер і локалізацію імунозапальних реакцій. Так, Н. К. Hughes і Р. Ashwood показали, що серопозитивність до кандидозу у дітей з РАС асоційована з клінічною тяжкістю саме імунозапальних гастроінтестинальних уражень [56].

Таким чином, діти з РАС мають індивідуальний спектр залучених у патогенез мікроорганізмів, який динамічно змінюється протягом онтогенезу внаслідок взаємодії організму дитини з чинниками довкілля, а самі нейропсихічні синдроми характеризуються специфічним набором патогенетично значущих мікроорганізмів, які формують індивідуальні патологічні мікробні системи, оскільки мікроорганізми різним чином взаємодіють один з одним у межах одного макроорганізму. Так, добре відомий синергізм між EBV і *Streptococcus pyogenes*, тоді як *Streptococcus pyogenes* і *Candida albicans* виявляють антагоністичну взаємодію.

Необхідно розробити спеціальну діагностичну панель для ідентифікації специфічного мікробного спектра у дітей з РАС та іншими нейропсихічними синдромами для клінічної практики і типувати таких пацієнтів за мікроорганізмами, що переважають, з визначенням індивідуальних мікробіологічних ендотипів, як це рекомендують X. Kong та співавт. [62], оскільки це впливає на формування механізмів пошкодження ЦНС, клінічну картину, наслідки хвороби і потребу у певних лікувальних втручаннях. Як свідчать результати досліджень, слід використовувати різні лабораторні методи при мікроорганізмах, які належать до різних таксономічних груп. Так, для ідентифікації HSV-1/2, VZV визначати специфічні IgM та IgA у крові [3], для ідентифікації EBV, HHV-6, HHV-7 і TTV проводити полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) лейкоцитів крові [3, 95], для ідентифікації бореліозу та ерсиніозу — використовувати імуноблоти із симультантним визначенням IgM та IgG до багатьох антигенів збудника [14, 65], для ідентифікації мікоплазмозу та хламідіозу — специфічні IgM у сироватці крові [3, 95], для ідентифікації стрептококової інфекції — проводити бактеріологічне дослідження на селективному середовищі та визначати антитоксичний імунітет крові (тест на антитіла до стрептолізину (АСЛ-О), антистрептодорназа, антистрептогіалуронідаза) [61], для ідентифікації кандидозу — проводити мікологічне дослідження і визначати специфічні IgM у крові [56], для ідентифікації токсоплазмозу — визначати специфічні IgM у крові та застосовувати метод парних сироваток [94]. Крім того, мікроорганізми різних видів трапляються у дітей з РАС з неоднаковою частотою. Виділено чотири групи інфекційних агентів за частотою їхнього виявлення у дітей з РАС, асоційованими з ГДФЦ (група I — TTV, HHV-6, HHV-7 (87—68%), група II — EBV, *Streptococcus pyogenes*, *Candida albicans*, *Borrelia* (59—34%), група III — мікоплазма, хламідія, ерсинія (27—23%), група IV — токсоплазмоз, природжена цитомегаловірусна інфекція, HSV-1/2-енцефаліт (19—5 %)). Вони мають бути враховані в алгоритмі етапного діагностичного мікробіологічного пошуку при плануванні послідовності дій для оцінки мікробного навантаження і визначення потреби у призначенні протимікробних препаратів [3].

Обґрунтування ролі інфекційного чинника у патогенезі хвороби при ГДФЦ створює передумови для апробації антимікробних стратегій лікування, призначених на підставі персоніфікованої оцінки мікробного профілю пацієнта. L. A. Snider та співавт. провели подвійне сліпе плацебоконтрольоване рандомізоване клінічне випробування тривалої профілактичної терапії пеніциліном VK у дозі 250 мг двічі на добу і азитроміцином у дозі 250 мг двічі на добу 1 раз на тиждень протягом 1 року при PANDAS. Продемонстроване зниження частоти загострень стрептококової інфекції на 96% і зменшення кількості рецидивів PANDAS на 61% у пацієнтів, які приймали як пеніцилін, так і азитроміцин, порівняно з плацебо [120]. Очевидно, що діти з нейропсихічними виявами потребують проведення, окрім антибіотикотерапії, протівірусного, протигрибкового і антипротозойного лікування у разі ідентифікації відповідних інфекційних агентів, що слід вивчити у контрольованих клінічних дослідженнях.

Автоімунні реакції

Патологічна імунна реакція проти автоантигенів головного мозку у дітей з РАС може бути алоімунною (при так званому фето-материнському імунному конфлікті [21]) та автоімунною [22]. Якщо алоімунізація є антенатальним феноменом, який пов'язаний з імунною дизрегуляцією в організмі вагітної, має транзиторий перебіг і тенденцію до самоусунення через кілька місяців після народження у зв'язку з катаболізмом алоімунних материнських антитіл в організмі дитини, то автоімунний механізм є хронічним, має динамічний перебіг і розвивається постнатально протягом перших років позаутробного онтогенезу, будучи пов'язаним з імунною дизрегуляцією в організмі дитини.

Мікробні і немікробні чинники (наприклад, важкі метали як гаптени [62]) в умовах ГДФЦ-індукованої імунної дизрегуляції у дітей з РАС та іншими нейропсихічними синдромами індукують як антицеребральні [44], так і екстрацеребральні [91] автоімунні реакції, які є другим імунозалежним шляхом ураження ЦНС. Якщо говорити про антицеребральний автоімунітет, то описана продукція автоантитіл як до автоантигенів нейронів [22], так і до мієліну [118]. Установлено, що у дітей з РАС мішенню автоімунної агресії є не всі нервові клітини ЦНС, а нейрони окремих анатомічних зон, тобто має місце не тотальне, а вибіркоче або мозаїчне ураження сірої речовини головного мозку. J. K. Kern та співавт., проаналізувавши всі доступні наукові повідомлення про ідентифікацію автоантитіл до нейронів ЦНС у дітей з РАС у період з 1985 до 2020 р., установили, що відомо про автоімунізацію до клітин-попередників нейронів, нейронів підкіркових гангліїв, гіпокампів, таламуса та гіпоталамуса, серотонінових рецепторів нейронів, рецепторів фолієвої кислоти гематоенцефалічного бар'єра,

ендотелію головного мозку та neuron-axon filament protein. Автоімунна атака у дітей з PAC може бути спрямована на гліальні клітини мозку, зокрема на glial fibrillary acidic protein [62]. P. Whiteley та співавт. у спеціально підготовленому науковому огляді обстоюють думку про автоімунний енцефаліт як основну форму ураження ЦНС у дітей з PAC і висувують автоімунну концепцію патогенезу хвороби [134]. Якщо говорити про екстрацеребральний автоімунітет у дітей з PAC, то описана автоімунізація до ядер клітин, посмугованих м'язів, колагену та ендокринних органів [5, 91].

Показані типові асоціації між певними мікроорганізмами і певними автоантитілами, що вказує на вибірковість у реалізації мікроб-опосередкованих тригерних ефектів при індукції зриву імунної толерантності до мозкових та позамозкових антигенів у дітей з PAC. Так, EBV, HHV-6 і HHV-7 асоційовані з лабораторними ознаками автоімунних реакцій до автоантигенів гіпокампів, мієліну, ядер клітин сполучної тканини та посмугованих м'язів, тоді як *Streptococcus pyogenes* — до нейронів підкіркових гангліїв. *Borrelia* асоційована з автоімунітетом до мієліну, нейронів підкіркових гангліїв, ядер клітин сполучної тканини та посмугованих м'язів, а *Toxoplasma* — до нейронів гіпокампів [5]. Отже, визначивши індивідуальний мікробний спектр пацієнта, можна обґрунтовано спрогнозувати найімовірніші шляхи мікроб-індукованого автоімунітету, а оцінивши імунний статус, можна дійти висновку про найімовірніші патогенетично значущі мікроби, які можуть уразити дитину.

Для клінічної практики необхідна розробка спеціалізованих лабораторних діагностичних панелей для оцінки специфічного профілю автоімунних реакцій до церебральних та екстрацеребральних автоантигенів, або автоімунних ендотипів, у дітей з PAC та іншими нейропсихічними синдромами для ідентифікації індивідуальних патернів автоімунізації. Це дасть змогу обґрунтувати призначення і адекватно оцінити ефективність таких імуномодулювальних лікувальних агентів, як метилпреднізолон, нормальний в/в імуноглобулін людини та ритуксимаб, користь від застосування яких у дітей з PAC продемонстрована в контрольованих клінічних дослідженнях [78, 111].

Імунозапальний синдром

Ще одним виявом імунної дизрегуляції у дітей з нейропсихічними синдромами є імунозапальний синдром, що формує третій механізм імунозалежного ураження головного мозку в таких випадках. Слід розрізнити первинний і вторинний імунозапальні синдроми, оскільки первинний є наслідком ендогенного порушення регуляції запалення в умовах імунної дизрегуляції, а вторинний — компонентом інфекційного і автоімунного синдромів, які характерні для імуноскопрометованих дітей з ГДФЦ.

Докази розвитку системної запальної реакції, що персистує, у дітей з PAC ґрунтуються на результатах двох систематичних оглядів і метааналізів РКД. Зокрема дані одного систематичного огляду та метааналізу свідчать про підвищення сироваткової концентрації прозапальних медіаторів інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) ($p < 0,001$), ІЛ-6 ($p = 0,03$), ІЛ-8 ($p = 0,04$), інтерферону- γ (ІФН- γ) ($p = 0,02$), еотаксину ($p = 0,01$) і моноцитарного хемотаксичного фактора 1 ($p < 0,05$) та зменшення вмісту протизапального цитокіну трансформувального фактора росту- β_1 ($p < 0,001$) у дітей з PAC ($n = 743$) порівняно зі здоровими пацієнтами ($n = 592$) [83]. Результати метааналізу досліджень, підготовленого A. Saghazadeh та співавт. (2019), який охоплює 38 випробувань за участю 2487 дітей, свідчать про статистично значуще підвищення сироваткової концентрації ФНП- α , ІФН- γ , ІЛ-1 β та ІЛ-6 у дітей з PAC порівняно зі здоровими особами [115]. H. Juopouchi та співавт. у спеціально спланованому клінічному дослідженні показали, що підвищення сироваткової концентрації прозапальних цитокінів моноцитарного походження, зокрема ФНП- α та ІЛ-6, асоційоване з різким погіршенням психічного стану дитини з PAC, що пояснюють як відомим нейротоксичним впливом сироваткових прозапальних молекул в умовах патологічно підвищеної проникності гематоенцефалічного бар'єра, так і пов'язаною з цим індукцією вторинного низькопродуктивного інтрацеребрального запалення з подальшою дисфункцією нейрональних мереж ЦНС [61]. R. Thom та співавт. запропонували виділити імунозапальний механізм як окрему ланку патогенезу церебрального ураження при PAC, а також субгрупу дітей з PAC, у яких переважає саме мультисистемний імунозапальний шлях пошкодження ЦНС.

Як показують результати недавнього контрольованого клінічного дослідження, туморМ2-піруваткіназа, ФНП- α та ІЛ-6 у дітей з PAC демонструють варіабельність за чутливістю, лабільністю і специфічністю, що потребує комплексного аналізу даних [2]. ТуморМ2-піруваткіназа — найчутливіший, але найменш специфічний індикатор запалення, тоді як ІЛ-6 — найбільш специфічний, але найменш чутливий показник. ФНП- α — найзбалансованіший показник з-поміж трьох індикаторів за специфічністю та чутливістю [2]. Досліджувані показники асоційовані зі зростанням у сироватці крові показників нейронального пошкодження — нейронспецифічної енолази [74] і білка S-100 [142], що підтверджує уявлення щодо ролі системного запалення в індукції ураження ЦНС у дітей з PAC, асоційованими з ГДФЦ, та дає змогу провести апробацію нових стратегій антизапальної терапії для зменшення тяжкості нейропсихічних виявів [77].

Для клінічної практики необхідна розробка спеціалізованих діагностичних панелей оцінки системного, інтестинального та інтрацеребрального

запалення згідно з результатами наведених метааналізів з метою ідентифікації індивідуального цитокінового статусу пацієнта, або імунозапального ендотипу, що характеризує стан імунозапальної реакції в певний момент часу в конкретному компартменті організму як окремого механізму церебрального пошкодження. Отримані дані можуть бути підставою для призначення антизапальної терапії. Успішна апробація інфликсимабу — препарату моноклональних антитіл до молекули ФНП- α у дітей з РАС є першим кроком до розробки таргетних протизапальних стратегій у дітей з нейропсихічними синдромами, що можуть модифікувати перебіг хвороби [77].

Алергійний синдром

Результати великого популяційного клінічного дослідження за участю 199 520 дітей, проведеного G. Xu та співавт. (2019), показали, що харчова, респіраторна та шкірна алергія траплялися у дітей з РАС відповідно у 11,25, 18,73 та 16,81 % випадків, тоді як у психічно здорових дітей такі розлади реєстрували рідше (4,25, 12,08 і 9,84 %). Відношення у дітей з РАС щодо різних видів алергії були такими: харчова алергія — 2,29; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,87—2,81, респіраторна алергія — 1,28, 95 % ДІ 1,10—1,50, шкірна алергія — 1,50, 95 % ДІ 1,28—1,77 [136].

Алергійний синдром є наслідком імунної дизрегуляції, що формується в умовах ГДФЦ-індукованого імунodefіциту у дітей з нейропсихічними синдромами, і є четвертим імунозалежним механізмом пошкодження ЦНС. Можна виділити центральний і периферичний механізми формування алергійного синдрому у дітей з РАС. Центральний механізм характеризується науковою концепцією T. C. Theoharides та співавт., яка передбачає продукцію в гіпоталамусі головного мозку у дітей з РАС під впливом стресових чинників нейротензину, який активує мастоцити периваскулярних просторів таламуса та гіпоталамуса з подальшою індукцією алергійного запалення в паренхімі мозку з нейротоксичним впливом [123]. Автори виділили особливий алергійний субтип РАС у дітей, при якому саме інтрацеребральна алергічна реакція є провідним механізмом ураження ЦНС [122]. Периферичний механізм розвитку алергійного запалення як шляху ураження ЦНС у дітей з РАС пов'язаний з алергією на деякі харчові продукти, зокрема глютен і казеїн, із зародженням алергійного запалення в стінці кишечника та подальшим поширенням запальної реакції у кров і головний мозок через пошкоджений гематоенцефалічний бар'єр. Справедливість периферичної концепції підтверджено результатами експериментального дослідження L. H. Cao та співавт., які продемонстрували розвиток запального ураження ЦНС і пов'язаних аутистичноподібних розладів поведінки у піддослідних мишей при індукції алергії на казеїн коров'ячого молока в кишечнику

в умовах імунної дизрегуляції, подібної до такої, що спостерігається у дітей з РАС [24]. Результати метааналізу та систематичного огляду клінічних досліджень, проведених Y. Yu та співавт. у 2022 р., в яких проаналізовано результати 7 РҚД за участю 338 дітей, показали, що елімінаційна безглютенова і безказеїнова дієта може значно полегшити основні клінічні симптоми РАС та сприяє поліпшенню соціальної поведінки дітей з нейропсихічними синдромами, що є практичним підтвердженням алергійної концепції патогенезу хвороби [140].

Концепція функціональної осі мікробіота — кишечник — мозок

Динаміка патологічного процесу із хвилеподібним перебігом, що передбачає періоди поліпшення і погіршення психічного статусу дитини, пояснюється науковою концепцією функціональної осі мікробіота — кишечник — мозок. Мікробні антигени [63], харчові алергени [24] і токсини із довкілля, зокрема важкі метали [67], при впливі на пошкоджену ГДФЦ імунну систему, асоційовану зі слизовими (MALT), що міститься у стінці кишечника, індукують стан локального інтраінтестинального запалення. Через це у дітей з РАС нерідко є ознаки хронічного ентероколіту, що підтверджено даними патоморфологічних та імуногістохімічних досліджень тканини кишечника, отриманих при біопсії [45]. Можна говорити, що для дітей з нейропсихічними синдромами характерний стан порушеного інтерфейсу кишечник — імунна система, при якому нешкідливі в звичайних умовах стимули від мікроорганізмів, харчових продуктів та полутантів призводять до аномальної гіперзапальної реакції в стінці кишки. Стан хронічного запалення супроводжується патологічним підвищенням проникності стінки кишечника, що дає змогу місцевій запальній реакції легко генералізуватися, призводячи до стану системного запалення з характерним феноменом гіперцитокінемії, що персистує. Концепція порушеної бар'єрної функції кишкового епітелію у дітей з РАС обґрунтована M. Fiorentino та співавт. у систематичному огляді [37]. Системне запалення через ГДФЦ-індуковане порушення нейроімунного інтерфейсу і пов'язану з цим патологічно підвищену проникність гематоенцефалічного бар'єра, поширюється в ЦНС, де розвивається інтрацеребральне запалення, асоційоване з погіршенням психічного статусу дитини (рис. 4). У зазначеному огляді M. Fiorentino та співавт. висувають і обґрунтовують також наукову концепцію порушення функції гематоенцефалічного бар'єра у дітей з РАС [37]. Порушення функціонування системи мікробіота — кишечник — мозок полегшує реалізацію як біохімічних, так і імунозалежних механізмів ураження ЦНС у дітей з РАС. Систематичний огляд результатів контрольованих клінічних досліджень функціонування механізму мікробіота — кишечник — мозок у дітей з РАС проведений A. Azhari та співавт. [9].



Рис. 4. Механізм аномального поширення запалення зі стінки кишечника через кров до головного мозку у дітей з нейропсихічними синдромами за посередництвом функціональної осі мікробіота — кишечник — мозок у рамках фолат-центричної концепції: MALT — лімфоїдна тканина, асоційована зі слизовими

Концепція ГДФЦ-індукованої енцефалопатії

Установлення дітям з ГДФЦ лише психіатричних діагнозів свідчить про застарілий описовий підхід до розуміння проблеми, не дає змогу визначити істинну суть хвороби і вийти за межі симптоматичного лікування, розробивши принципово інші терапевтичні втручання, які б модифікували перебіг хвороби і сприяли б одужанню пацієнта. Насправді у дітей з РАС формується ураження головного мозку, тобто має місце енцефалопатія з переважним ураженням кори головного мозку, порушенням феномену зв'язаності нейронів та реалізації процесів синаптичної пластичності. D. A. Vouboulis та співавт. пропонують називати таку енцефалопатію «мікроб-індукована автоімунна енцефалопатія» (microbe-induced autoimmune encephalopathy) [18]. Оскільки продемонстровано окремий імунозапальний шлях ураження ЦНС, не пов'язаний безпосередньо з автоімунною реакцією або інфекцією, на нашу думку, точнішим має бути термін «інфекційно-індукована запальна автоімунна енцефалопатія». Також можна запропонувати простіші і водночас ємніші терміни — «імунозалежна енцефалопатія» або «ГДФЦ-індукована енцефалопатія». Ця енцефалопатія зумовлена реалізацією полігенних біохімічних, імунозалежних, генрегуляторних та епігенетичних порушень, про які йшлося вище. Клінічно така енцефалопатія виявляється комплексом психіатричних і неврологічних синдромів, які одночасно або послідовно розвиваються у пацієнта протягом онтогенезу при взаємодії з чинниками довкілля. Йдеться про РАС, синдром дефіциту уваги

і гіперактивності, obsесивно-компульсивний синдром, гіперкінетичний синдром, розлади сну, порушення харчової поведінки, когнітивне зниження, епілептичний синдром та моторні порушення [12, 27, 88]. Якщо наявні всі 9 синдромів, можна говорити про повну клінічну картину ГДФЦ-індукованої енцефалопатії, якщо лише окремі, то про частковий фенотип такої енцефалопатії.

Клінічні вияви інфекційно-індукованої автоімунної запальної енцефалопатії у дітей з нейропсихічними синдромами згідно із фолат-центричною концепцією

- Синдром дефіциту уваги та гіперактивності
- Obsесивно-компульсивний синдром
- Епілептичний синдром
- Рухові розлади
- Порушення харчової поведінки
- Розлади сну
- Когнітивні порушення
- Гіперкінези
- Розлади спектра аутизму

Нині РАС вважають морбідними, а інші синдроми — коморбідними, наголошуючи на першості РАС щодо інших клінічних синдромів, хоча позиціонування РАС як першоджерела хвороби є лише традиційним і не підтвержене результатами жодного контрольованого клінічного дослідження. В рамках концепції ГДФЦ-індукованої енцефалопатії слід відкинути розподіл на морбідні та коморбідні клінічні синдроми як такі, що застарілі та ґрунтуються лише на описовому розумінні клінічної картини

хвороби. Насправді всі клінічні синдроми енцефалопатії мають спільне походження, відображують ураження різних відділів ЦНС та різні механізми церебрального пошкодження і в цілому є рівнозначними та взаємопов'язаними феноменами, причому в окремої дитини на тяжкість стану і прогноз хвороби може пріоритетно впливати будь-який із зазначених синдромів, який виражений найсильніше. У деяких дітей з ГДФЦ-індукованою енцефалопатією взагалі не розвивається картина РАС протягом онтогенезу, тому не можна лише цей синдром вважати ключовим у клінічному фенотипі хвороби. Смерть дитини внаслідок нещасного випадку може відбутися не безпосередньо через РАС, а, наприклад, через синдром дефіциту уваги і гіперактивності або епілептичний напад [27].

Як показують результати патоморфологічних [86] та нейровізуалізаційних [52] досліджень, для енцефалопатії у дітей з РАС характерні ознаки ураження кори, порушення зв'язаності нейронів та розлади синаптичної пластичності. Описано 5 основних нейрорадіологічних синдромів у дітей з ГДФЦ-індукованою енцефалопатією: лейкоенцефалопатію [82], гіпертрофію підкіркових гангліїв [12], скроневий медіанний склероз [90], ознаки природженої CMV-інфекції [116] та постнатально перенесених нейроінфекцій [46] і малі аномалії розвитку головного та спинного мозку [99]. При цьому продемонстровано зв'язки між нейровізуалізаційними феноменами та даними оцінки імунного статусу, мікробного спектра, профілю автоімунітету і клінічними синдромами з формуванням так званих імунно-інфекційно-ревматологічно-нейровізуалізаційно-клінічних комплексів [1] (вірус-індукований скроневий медіанний склероз [90, 135], автоімунний субкортикальний енцефаліт [12], автоімунний лімбічний енцефаліт [48], автоімунна лейкоенцефалопатія [118], природжена CMV-нейроінфекція [103, 116] тощо). Ці комплекси, подібно до кластерів, поєднуються в єдину клінічну та нейровізуалізаційну картину ГДФЦ-індукованої енцефалопатії у варіабельній манері, відображуючи індивідуальний характер реалізації біохімічних та імунозалежних механізмів ураження ЦНС у конкретний момент у дітей з нейропсихічними синдромами. Прикладом такого кластеру може бути дефіцит субкласів IgG, пов'язаний з делеціями в генах у константних ділянках імуноглобулінів, інфекція ротоглотки, спричинена бета-гемолітичним стрептококом групи А, автоантитіла до дофамінових рецепторів 1 типу і тубуліну, гіпертрофія хвостатих підкіркових гангліїв на магнітно-резонансних знімках — обсессивно-компульсивний синдром і тики в клінічній картині хвороби [12].

Концепція ГДФЦ-індукованої енцефалопатії кардинально змінює розуміння доцільних підходів до лікування. На зміну епохи домінування психотропного лікування, покликаного тимчасово зменшити окремі психічні симптоми хвороби, що

видавалося єдиним очевидним терапевтичним втручанням у рамках концепції РАС як суто психіатричної патології, мають прийти нейропротекторні підходи, спрямовані на захист головного мозку від ГДФЦ-індукованих механізмів церебрального пошкодження. Успіх застосування метилкобаламіну, фолієвої кислоти та інших засобів біохімічної корекції не лише підтверджує релевантність біохімічного шляху ураження ЦНС при нейропсихічних синдромах, а і надає практичній медицині дієві засоби нейропротекції шляхом принаймні часткового блокування біохімічного шляху ураження ЦНС [109, 110]. Справедливість запропонованої імунозалежної концепції формування енцефалопатії у дітей з РАС, асоційованими з ГДФЦ, підтверджується клінічною ефективністю імунотерапевтичних втручань, зокрема лікувальних підходів, спрямованих на досягнення нейропротекції шляхом блокування інфекційних, автоімунних та імунозапальних шляхів ураження ЦНС. Зокрема йдеться про застосування азитроміцину або пеніциліну для запобігання і пом'якшення екзацербачій PANDAS [120], інфліксимабу (анти-ФНП- α -терапії) для пригнічення ФНП- α -індукованого системного запалення та пов'язаного з цим церебрального пошкодження [77], ритуксимабу (анти-CD20-терапії) для пригнічення антицеребрального автоімунітету і зумовленого цією автоагресією пошкодження нейронів ЦНС [78] та нормального в/в імуноглобуліну людини у великій дозі, який чинить інтегральну терапевтичну дію, гальмуючі всі відомі імунозалежні механізми формування енцефалопатії через протизапальні, антиінфекційні та імуномодульвальні ефекти [6, 111]. Результати клінічних досліджень імуноглобулінотерапії РАС узагальнено в систематичному огляді та метааналізі D. A. Rossignol та співавт. у 2021 р. Проаналізовано 27 відповідних випробувань, з них 4 проспективних контрольованих (одне подвійне сліпе плацебоконтрольоване), 6 проспективних неконтрольованих, 2 ретроспективних контрольованих і 15 ретроспективних неконтрольованих). Загальний клінічний результат апробації препаратів в/в імуноглобуліну людини за даними цього метааналізу полягає у поліпшенні спілкування, гіперзбудливості, гіперактивності, пізнання, уваги, соціальної взаємодії, зорового контакту, ехолалії, мовлення, реакції на команди, сонливості, зниженої активності, а в деяких випадках — у повному усуненні симптомів РАС [111]. Результати недавнього ретроспективного аналізу, що охоплює дані застосування 6-місячного курсу нормального в/в імуноглобуліну людини в дозі 2 г/кг маси тіла на місяць у 225 дітей з РАС, доповнюють доказову базу ефективності та безпечності в/в імуноглобулінотерапії у дітей з нейропсихічними синдромами [6]. Дані подвійного сліпого плацебоконтрольованого рандомізованого клінічного дослідження S. J. Perlmutter та співавт. свідчать про еквівалентну клінічну ефективність високодозової

в/в імуноглобулінотерапії та плазмаферезу у дітей з PANDAS [102].

Успішна апробація комбінованої імунотерапії Пропесом та Інфламафертином для компенсації ключових розладів клітинного імунітету [80] та нормального в/в імуноглобуліну людини у низькій і середній дозах для заміщення дефіциту гуморальної ланки імунітету [111] при ГДФЦ-індукованому імунодефіциті надають практичній медицині дієві засоби профілактики інфекцій і пов'язаних з імунодефіцитом виявів імунної дизрегуляції, відповідальних за розвиток імунозалежних шляхів формування енцефалопатії у дітей з нейропсихічними синдромами (рис. 5).

Полігенна ГДФЦ-індукована мультисистемна хвороба як форма ураження всього організму

Ще одним суттєвим недоліком суто психіатричного підходу до ведення дітей з нейропсихічними хворобами є недостатня увага до ураження інших органів і систем, крім нервової системи. Біохімічні та імунозалежні механізми ураження, що розвиваються при ГДФЦ, зачіпають не лише ЦНС, а й інші органи [119]. У таких дітей є церебральні та екстрацеребральні клінічні вияви хвороби. Екстрацеребральні симптоми, хоча здебільшого стосуються ураження імунної системи та кишечника, насправді можуть залучати всі органи і системи у варіабельній

манері [45, 57, 86], тобто має місце особлива форма ураження всього організму, яку можна назвати «полігенна ГДФЦ-індукована мультисистемна хвороба».

Полігенна ГДФЦ-індукована мультисистемна хвороба як форма ураження всього організму

- Ураження нервової системи
- Ураження шкіри
- Ураження травної системи
- Ураження легень
- Ураження верхніх дихальних шляхів
- Ураження імунної системи
- Гематологічні аномалії
- Дисплазія сполучної тканини
- Інші симптоми

N.J. Minshew та D.L. Williams визначають аутизм як полігенний нейробіологічний розлад розвитку дитини з мультиорганним ураженням, однак з провідним залученням саме нервової системи [86]. Однак у цьому визначенні закладена систематична помилка. Справді, хвороба у таких дітей має полігенне успадкування, супроводжується мультиорганним ураженням і порушенням нейробіологічного розвитку дитини, однак аутизм як такий є не причиною або суттю полісистемної хвороби, а лише одним із її клінічних виявів. Не можна говорити, що саме психіатричні симптоми хвороби завжди є провідними, а ураження інших органів і систем — другорядним, оскільки співвідношення

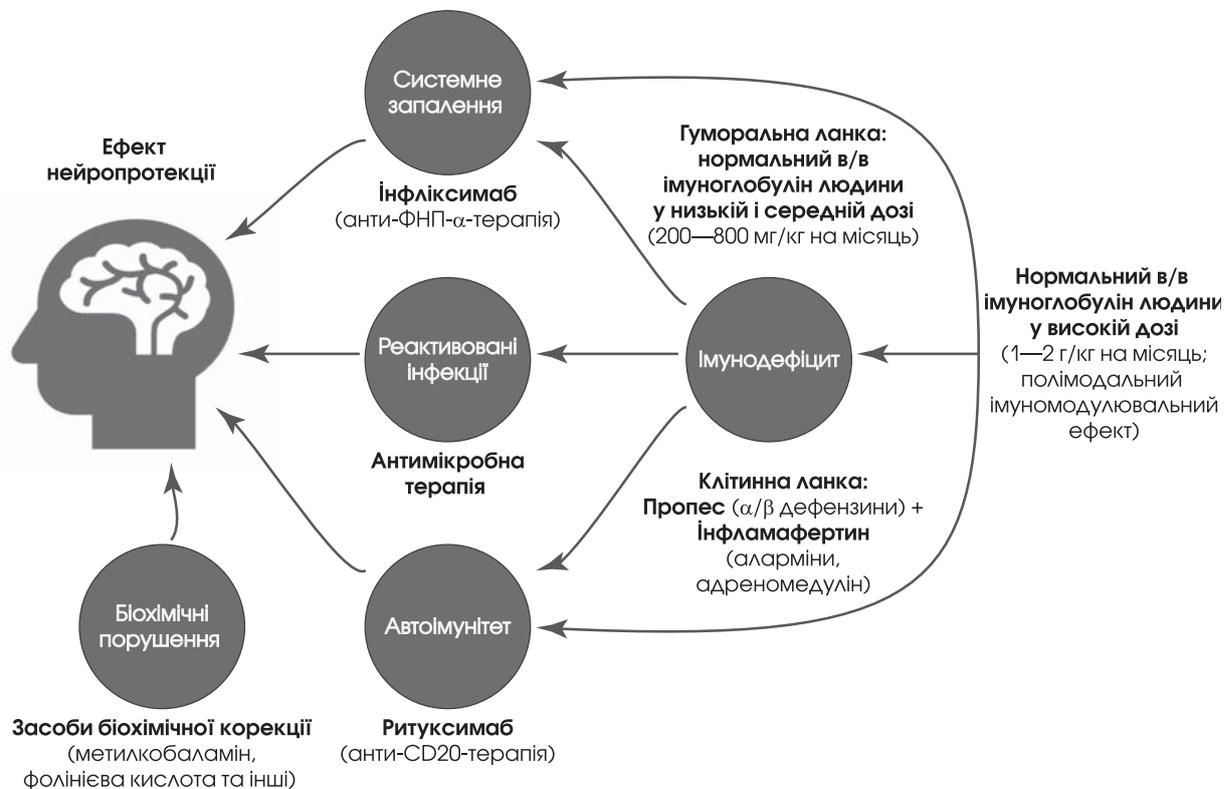


Рис. 5. Доступні засоби нейропротекції шляхом блокування реалізації імунозалежних та неімунозалежних механізмів церебрального пошкодження при розвитку інфекційно-індукованої аутоімунної запальної енцефалопатії у дітей з нейропсихічними синдромами в контексті фолат-центричної концепції згідно з доказовою базою: ФНП- α — фактор некрозу пухлини α , CD — кластер диференціювання

тяжкості синдромів у різних дітей суттєво відрізняється. Є пацієнти з ГДФЦ, у яких тяжко уражений кишечник, однак майже немає психіатричних і неврологічних виявів хвороби [45, 112]. Крім того, саме ураження інших органів, а не ЦНС, може визначати прогноз хвороби в деяких клінічних випадках. Наприклад, смерть дитини з РАС може настати внаслідок пневмонії або сепсису через наявність імунодефіциту чи внаслідок гострого панкреатиту або апендициту через розвиток тяжкого імунозального ураження кишечника [27].

Інтегральна схема патогенезу нейропсихічних хвороб у дітей згідно з фолат-центричною концепцією, що демонструє зв'язки між генетичними, біохімічними, імунологічними та клінічними виявами, наведена на рис. 6.

Наукові концепції персоніфікованого мультидисциплінарного підходу до ведення пацієнтів

Оскільки у дітей з нейропсихічними синдромами у патогенез хвороби залучено взаємопов'язані ураження геному, метаболізму, імунної системи, нервової системи та багатьох органів і систем,

необхідним є мультидисциплінарний підхід до ведення пацієнта із залученням медичного генетика, клінічного імунолога, дитячого невролога, психіатра та інших спеціалістів. З огляду на те, що кожен пацієнт характеризується унікальною патологічною системою генів і пов'язаними з цим біохімічними та імунологічними порушеннями, неможлива жорстка стандартизація підходів до діагностики і лікування, що обґрунтовує персоніфікований підхід на підставі результатів контрольованих клінічних досліджень. Запропоновано та обґрунтовано два персоніфіковані мультидисциплінарні підходи до ведення дітей з РАС та іншими нейропсихічними синдромами. Історично перший підхід J.J. Bradstreet та співавт. (2010) ґрунтується на аналізі великої групи лабораторних біомаркерів, релевантність яких продемонстрована в клінічних дослідженнях, і таргетній корекції порушень, визначених за біомаркерами (biomarker-guided interventions) [20]. Хоча цей підхід є не цілісним і систематизованим, а певною мірою розрізненим, механістичним та емпіричним, діагностика і терапія вперше, що ґрунтуються на біомаркерах, показали на практиці певні успіхи у лікуванні дітей з раніше

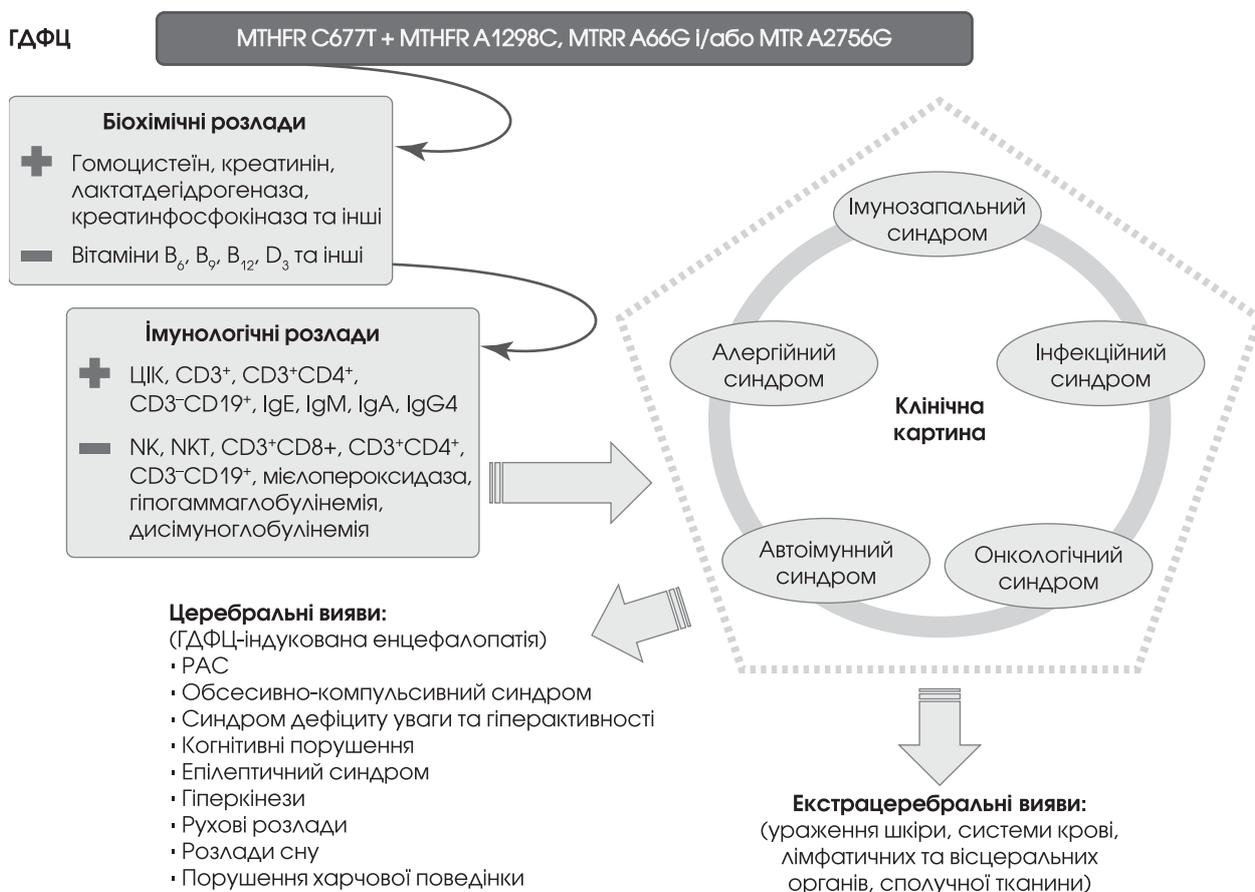


Рис. 6. Інтегральна схема патогенезу нейропсихічних синдромів у дітей згідно з фолат-центричною концепцією, що демонструє зв'язки між генетичними, біохімічними, імунологічними та клінічними виявами при формуванні фенотипу хвороби: ЦІК — циркулюючі імунні комплекси; NK — природний кілер; NKT — природний кілерний T-лімфоцит; CD — кластер диференціювання

некурабельними нейропсихічними хворобами. Недавно Н. Liu та співавт. продемонстрували широкий діапазон можливостей практичного застосування biomarker-guided strategy у дітей з PAC на прикладі використання сульфарофану [72]. Згодом R. Frye розробив прогресивніший мультидисциплінарний персоніфікований підхід під назвою BaS-BiSTOR (collect Baseline data, search for Symptoms, measure Biomarkers, Select Treatment, Observe for Response), який характеризується науковою обґрунтованістю, послідовністю, комплексністю, системністю та етапною стратифікацією підходів до оцінки стану пацієнта і призначення коригувальних препаратів [40, 42]. Цей протокол стосується всіх форм PAC у дітей, окреслюючи лише загальні принципи діагностики хвороби та клінічного ведення пацієнта. З метою вдосконалення рекомендацій щодо конкретних субтипів нейропсихічних синдромів у дітей запропоновано вдосконалений персоніфікований мультидисциплінарний підхід до клінічного ведення пацієнтів з PAC і нейропсихічними виявами, асоційованими з ГДФЦ, під назвою GBINS (Genetic-Biochemical-Immunological-Neurological-Symptomatic evaluation). Цей підхід передбачає послідовність оцінки стану пацієнта і подальшого призначення коригувальної терапії згідно з науковими доказами. Згідно з цим підходом спочатку досліджують патологічну систему генів (genetic status), на підставі отриманих результатів визначають індивідуальний обсяг біохімічних тестів, що характеризують специфічні метаболічні порушення, індуковані мутаціями/поліморфізмами в геномі (biochemical status). Ідентифікація індивідуального

Конфлікту інтересів немає.

профілю біохімічних порушень обґрунтовує необхідність оцінки імунного статусу для діагностики ГДФЦ-індукованого імунodefіциту та імунної дизрегуляції з вивченням чотирьох основних імунозалежних механізмів ураження ЦНС (immunological status). Отримані генетичні, біохімічні, імунологічні, мікробіологічні та ревматологічні результати полегшують оцінку клініко-нейровізуалізаційних даних при діагностиці інфекційно-індукованої аутоімунної запальної енцефалопатії (neurological status). Останнім етапом є комплексна оцінка ураження організму в цілому з аналізом усіх наявних симптомів хвороби, пов'язаних з мультисистемним ураженням організму дитини (symptomatic status).

Висновки

Результати недавніх генетичних, біохімічних, імунологічних, мікробіологічних, імунобіохімічних і нейроімунологічних клінічних досліджень дають підставу переглянути усталені наукові погляди на природу нейропсихічних синдромів у дітей та вказують на нові потенційно корисні діагностичні біомаркери і точки застосування дії терапевтичних втручань. Успішна апробація в клінічній практиці персоніфікованих мультидисциплінарних стратегій діагностики і лікування, що ґрунтуються на доказах, дасть змогу здійснити в найближчому майбутньому прорив у клінічному веденні дітей з тяжкими порушеннями психіки, що не лише забезпечить можливість одужання від прогностично несприятливого і нині некурабельного нейропсихічного розладу, а й сприятиме зупинці епідемії нейропсихічних синдромів у сучасній дитячій популяції.

Література

1. Мальцев Д. В. Нейрорадіологічні ознаки енцефалопатії у дітей з розладами спектру аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу // Укр. неврол. журн. — 2021. — № 3. — С. 16—30.
2. Мальцев Д. В. Оцінка маркерів запалення та нейронального пошкодження у пацієнтів з розладами спектру аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу // Імунологія та алергологія: наука і практика. — 2021. — № 3. — С. 31—39.
3. Мальцев Д. В. Результати вивчення мікробного спектру у дітей з розладами спектру аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу // Чоловіче здоров'я. Гендерна медицина. — 2021. — № 2. — С. 26—39.
4. Мальцев Д. В. Результати оцінки імунного статусу у дітей з розладами спектру аутизму: імунodefіцит, асоційований з генетичним дефіцитом фолатного циклу. Імунологія та алергологія: наука і практика. — 2021. — № 4. — С. 5—23.
5. Мальцев Д. В. Результати пошуку лабораторних ознак аутоімунних реакцій до мозкових та позамозкових аутоантигенів у дітей з розладами спектру аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу // Medical Science of Ukraine. — 2021. — № 3. — С. 22—37.
6. Мальцев Д. В. Результати ретроспективного аналізу застосування нормального внутрішньовенного імуноглобуліну людини у високій дозі для лікування імунозалежної енцефалопатії з клінічною картиною розладів аутистичного спектра в дітей з генетичним дефіцитом фолатного циклу // Міжнар. неврол. журн. — 2021. — № 8. — С. 31—43.
7. Asogwa K., Buabeng K., Kaur A. Psychosis in a 15-year-old female with herpes simplex encephalitis in a background of mannose-binding lectin deficiency // Case Rep. Psychiatry. — 2017. — Vol. 2017. — 1429847. doi: 10.1155/2017/1429847.
8. Aydin S. Z., Atagunduz P., Inanc N. et al. Mannose binding lectin levels in spondyloarthropathies // J. Rheumatol. — 2007. — Vol. 34(10). — P. 2075—2077.
9. Azhari A., Azizan F., Esposito G. A systematic review of gut-immune-brain mechanisms in Autism Spectrum Disorder // Dev. Psychobiol. — 2019. — Vol. 61(5). — P. 752—771. doi: 10.1002/dev.21803.
10. Badiga S., Johanning G. L., Macaluso M. et al. A lower degree of PBMC L1 methylation in women with lower folate status may explain the MTHFR C677T polymorphism associated higher risk of CIN in the US post folic acid fortification era // PLoS One. — 2014. — Vol. 9(10) — e110093.
11. Bagheri-Hosseinabadi Z., Imani D., Yousefi H., Abbasifard M. MTHFR gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on 16 studies // Clin. Rheumatol. — 2020. — Vol. 39(8). — P. 2267—2279.

12. Baj J., Sitarz E., Forma A. et al. Alterations in the nervous system and gut microbiota after beta-hemolytic *Streptococcus* group a infection-characteristics and diagnostic criteria of PANDAS recognition // *Int. J. Mol. Sci.* — 2020. — Vol. 21 (4). — P. 1476. doi: 10.3390/ijms21041476.
13. Belardo A., Gevi F., Zolla L. The concomitant lower concentrations of vitamins B6, B9 and B12 may cause methylation deficiency in autistic children // *J. Nutr. Biochem.* — 2019. — Vol. 70. — P. 38—46. doi: 10.1016/j.jnutbio.2019.04.004.
14. Binstock T. Intra-monocyte pathogens delineate autism subgroups // *Med. Hypotheses.* — 2001. — Vol. 56 (4). — P. 523—531.
15. Birbian N., Singh J., Jindal S. K. et al. Association of the wild-type A/A genotype of MBL2 codon 54 with asthma in a North Indian population // *Dis. Markers.* — 2012. — Vol. 32 (5). — P. 301—308.
16. Björklund G., Doğa M. D., Maes M. et al. The impact of glutathione metabolism in autism spectrum disorder // *Pharmacol. Res.* — 2021. — Vol. 166. — P. 105437.
17. Borges M. C., Hartwig F. P., Oliveira I. O., Horta B. L. Is there a causal role for homocysteine concentration in blood pressure? A Mendelian randomization study // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2016. — Vol. 103 (1). — P. 39—49. doi: 10.3945/ajcn.115.116038.
18. Bouboulis D. A., Mast P. A. Infection-induced autoimmune encephalopathy: treatment with intravenous immune globulin therapy. A Report of six patients // *Int. J. Neurol. Res.* — 2016. — Vol. 2. — P. 256—258.
19. Boughrara W., Aberkane M., Fodil M. et al. Impact of MTHFR rs1801133, MTHFR rs1801131 and ABCB1 rs1045642 polymorphisms with increased susceptibility of rheumatoid arthritis in the West Algerian population: A case-control study // *Acta Reumatol. Port.* — 2015. — Vol. 40 (4). — P. 363—371.
20. Bradstreet J. J., Smith S., Baral M., Rossignol D. A. Biomarker-guided interventions of clinically relevant conditions associated with autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder // *Altern. Med. Rev.* — 2010. — Vol. 15 (1). — P. 15—32.
21. Brimberg L., Sadiq A., Gregersen P. K., Diamond B. Brain-reactive IgG correlates with autoimmunity in mothers of a child with an autism spectrum disorder // *Mol. Psychiatry.* — 2013. — Vol. 18 (11). — P. 1171—1177. doi: 10.1038/mp.2013.101.
22. 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.
23. Cakir J., Frye R. E., Walker S. J. The lifetime social cost of autism: 1990—2029 // *Res. Autism Spectr. Disord.* — 2020. — Vol. 72. — P. 101502. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2019.101502>.
24. Cao L. H., He H. J., Zhao Y. Y. et al. Food allergy-induced autism-like behavior is associated with gut microbiota and brain mTOR signaling // *J. Asthma Allergy.* — 2022. — Vol. 15. — P. 645—664.
25. Careaga M., Rogers S., Hansen R. L. et al. Immune endophenotypes in children with autism spectrum disorder // *Biol. Psychiatry.* — 2017. — Vol. 81. — P. 434—441.
26. Carlus S. J., Abdallah A. M., Bhaskar L. V. et al. The MTHFR C677T polymorphism is associated with mitral valve rheumatic heart disease // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2016. — Vol. 20 (1). — P. 109—114.
27. Catalá-López F., Hutton B., Page M. J. et al. Mortality in persons with autism spectrum disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis // *JAMA.* — *Pediatr.* — 2022. — Vol. 176 (4). — P. e216401.
28. Chen F., Wen T., Lv Q., Liu F. Associations between folate metabolism enzyme polymorphisms and lung cancer: a meta-analysis // *Nutr. Cancer.* — 2020. — Vol. 72 (7). — P. 1211—1218.
29. Chen H., Yang X., Lu M. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss in China: a systematic review and meta-analysis // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2016. — Vol. 293 (2). — P. 283—290.
30. 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.
31. Chen N., Zhang X., Zheng K. et al. Increased risk of group B *Streptococcus* causing meningitis in infants with mannose-binding lectin deficiency // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2019. — Vol. 25 (3). — P. 384.e1—384.e3.
32. Christiansen O. B., Kilpatrick D. C., Souter V. et al. Mannan-binding lectin deficiency is associated with unexplained recurrent miscarriage // *Scand. J. Immunol.* — 1999. — Vol. 49 (2). — P. 193—196.
33. Crawley J. N., Heyer W. D., LaSalle J. M. Autism and cancer share risk genes, pathways, and drug targets // *Trends Genet.* — 2016. — Vol. 32 (3). — P. 139—146.
34. Deepmala Slattery J., Kumar N., Delhey L. et al. Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: A systematic review // *Neurosci Biobehav. Rev.* — 2015. — Vol. 55. — P. 294—321.
35. Dimitroulas T., Sandoo A., Hodson J. et al. Associations between asymmetric dimethylarginine, homocysteine, and the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism (rs1801133) in rheumatoid arthritis // *Scand. J. Rheumatol.* — 2016. — Vol. 45 (4). — P. 267—273.
36. El-Hadidy M. A., Abdeen H. M., Abd El-Aziz S. M., Al-Harrass M. MTHFR gene polymorphism and age of onset of schizophrenia and bipolar disorder // *Biomed. Res. Int.* — 2014. — Vol. 2014. — P. 18483.
37. Fiorentino M., Sapone A., Senger S. et al. Blood-brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders // *Mol. Autism.* — 2016. — Vol. 7. — P. 49.
38. Foldager L., Köhler O., Steffensen R. et al. Bipolar and panic disorders may be associated with hereditary defects in the innate immune system // *J. Affect Disord.* — 2014. — Vol. 164. — P. 148—154.
39. Frustaci A., Neri M., Cesario A. et al. Oxidative stress-related biomarkers in autism: systematic review and meta-analyses // *Free Radic. Biol. Med.* — 2012. — Vol. 52 (10). — P. 2128—2141.
40. Frye R. E. A Personalized multidisciplinary approach to evaluating and treating autism spectrum disorder // *J. Pers. Med.* — 2022. — Vol. 12 (3). — P. 464. doi: 10.3390/jpm12030464.
41. Frye R. E. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorder: unique abnormalities and targeted treatments // *Semin. Pediatr. Neurol.* — 2020. — Vol. 35. — P. 100829.
42. Frye R. E., Rose S., Boles R. G., Rossignol D. A. A personalized approach to evaluating and treating autism spectrum disorder // *J. Pers. Med.* — 2022. — Vol. 12 (2). — P. 147.
43. Frye R. E., Rossignol D. A. Treatments for biomedical abnormalities associated with autism spectrum disorder // *Front. Pediatr.* — 2014. — Vol. 2. — P. 66. doi: 10.3389/fped.2014.00066.
44. Frye R. E., Sequeira J. M., Quadros E. V. et al. Cerebral folate receptor autoantibodies in autism spectrum disorder // *Mol. Psychiatry.* — 2013. — Vol. 18 (3). — P. 369—381.
45. Furlano R. I., Anthony A., Day R. et al. Colonic CD8 and gamma delta T-cell infiltration damage with epithelial damage in children with autism // *J. Pediatr.* — 2001. — Vol. 138 (3). — P. 366—372.
46. Ghaziuddin M., Al-Khouri I., Ghaziuddin N. Autistic symptoms following herpes encephalitis // *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry.* — 2002. — Vol. 11 (3). — P. 142—146.
47. Glesse N., Monticelio O. A., Mattevi V. S. et al. Association of mannose-binding lectin 2 gene polymorphic variants with susceptibility and clinical progression in systemic lupus erythematosus // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2011. — Vol. 29 (6). — P. 983—990.
48. 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.
49. 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.
50. Haghirri 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.
51. Harberts E., Yao K., Wohler J. E. et al. Human herpesvirus-6 entry into the central nervous system through the olfactory pathway // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2011. — Vol. 108 (33). — P. 13734—13739. doi: 10.1073/pnas.1105143108.
52. 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.
53. Henske E. P., Jóźwiak S., Kingswood J. C., Sampson J. R., Thiele E. A. Tuberculous sclerosis complex // *Nat. Rev. Dis. Primers.* — 2016. — Vol. 2. — P. 16035. doi: 10.1038/nrdp.2016.35.
54. 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.
55. Horiuchi F., Yoshino Y., Kumon H. et al. Identification of aberrant innate and adaptive immunity based on changes in global gene expression in the blood of adults with autism spectrum disorder // *J. Neuroinflammation.* — 2021. — Vol. 18 (1). — P. 102.
56. Hughes H. K., Ashwood P. Anti-Candida albicans IgG antibodies in children with autism spectrum disorders // *Front. Psychiatry.* — 2018. — Vol. 26 (9). — P. 627. doi: 10.3389/fpsy.2018.00627.
57. Hughes H. K., Ko E. M., Rose D., Ashwood P. Immune dysfunction and autoimmunity as pathological mechanisms in autism spectrum disorders // *Front. Cell. Neurosci.* — 2018. — Vol. 12. — P. 405.

58. Isung J., Williams K., Isomura K. et al. Association of primary humoral immunodeficiencies with psychiatric disorders and suicidal behavior and the role of autoimmune diseases // *JAMA*. — Psychiatry. — 2020. — Vol. 77 (11). — P. 1147—1154.
59. James S.J., Melnyk S., Jernigan S. et al. Metabolic endophenotype and related genotypes are associated with oxidative stress in children with autism // *Am. J. Med.* — Genet B Neuropsychiatr Genet. — 2006. — Vol. 41B (8). — P. 947—956.
60. Jin Z., Ji Z., Hu J. Mannose-binding lectin gene site mutations and the susceptibility of rheumatic heart disease // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. — 2001. — Vol. 81 (21). — P. 1284—1286.
61. 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. — 4.
62. Kern J.K., Geier J.A., Mehta J.A. et al. Mercury as a hapten: A review of the role of toxicant-induced brain autoantibodies in autism and possible treatment considerations // *J. Trace Elem Med. Biol.* — 2020. — Vol. 62. — 126504.
63. Kong X., Liu J., Cetinbas M. et al. New and preliminary evidence on altered oral and gut microbiota in individuals with Autism Spectrum Disorder (ASD): Implications for ASD diagnosis and subtyping based on microbial biomarkers // *Nutrients*. — 2019. — Vol. 11 (9). — 2128. doi: 10.3390/nu11092128.
64. Kovacs M., Papp M., Lakatos P.L. et al. Low mannose-binding lectin (MBL) is associated with paediatric inflammatory bowel diseases and ileal involvement in patients with Crohn disease // *J. Crohns Colitis*. — 2013. — Vol. 7 (2). — P. 134—141.
65. Kuhn M., Grave S., Bransfield R., Harris S. Long term antibiotic therapy may be an effective treatment for children co-morbid with Lyme disease and autism spectrum disorder // *Med. Hypotheses*. — 2012. — Vol. 78 (5). — P. 606—615.
66. Lecointe D., Fabre M., Habes D. et al. Macrophage activation syndrome in primary human herpes virus-6 infection: a rare condition after liver transplantation in infants // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 2000. — Vol. 24 (12). — P. 1227—1228.
67. Ledda C., Cannizzaro E., Lovreglio P. et al. Exposure to toxic heavy metals can influence homocysteine metabolism? // *Antioxidants (Basel)*. — 2019. — Vol. 9 (1). — P. 30.
68. Li C., Yichao J., Jiaxin L. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and risk of chronic myelogenous leukemia: a meta-analysis // *J. BUON*. — 2015. — Vol. 20 (6). — P. 1534—1545.
69. Li M., Tang Y., Zhao E. Y. et al. Relationship between MTHFR gene polymorphism and susceptibility to bronchial asthma and glucocorticoid efficacy in children // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. — 2021. — Vol. 23 (8). — P. 802—808.
70. 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). — 449.
71. Li Ye., Viscidi R.P., Kannan G. et al. Chronic *Toxoplasma gondii* infection induces anti-n-methyl-d-aspartate receptor autoantibodies and associated behavioral changes and neuropathology // *Infect. Immun.* — 2018. — Vol. 86 (10). — e00398—18.
72. Liu H., Talalay P., Fahey J.W. Biomarker-guided strategy for treatment of Autism Spectrum Disorder (ASD) // *CNS Neurol. Disord Drug Targets*. — 2016. — Vol. 15 (5). — P. 602—613.
73. Luleyap H.U., Onatoglu D., Yilmaz M.B. et al. Association between pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections disease and tumor necrosis factor- α gene-308 g/a, -850 c/t polymorphisms in 4—12-year-old children in Adana/Turkey // *Indian J. Hum. Genet.* — 2013. — Vol. 19 (2). — P. 196—201. doi: 10.4103/0971-6866.116116.
74. Lv M.N., Zhang H., Shu Y. et al. The neonatal levels of TSB, NSE and CK-BB in autism spectrum disorder from Southern China // *Transl. Neurosci.* — 2016. — Vol. 7 (1). — P. 6—11.
75. Madsen H.O., Videm V., Svejgaard A. et al. Association of mannose-binding-lectin deficiency with severe atherosclerosis // *Lancet*. — 1998. — Vol. 352. — P. 959—960.
76. Maenner M.J., Shaw K.A., Baio J. et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2016 // *MMWR Surveill. Summ.* — 2020. — Vol. 69. — P. 1—12.
77. Maltsev D., Natrus L. The effectiveness of infliximab in autism spectrum disorders associated with folate cycle genetic deficiency // *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychologythis*. — 2020. — Vol. 11 (3). — P. 583—594.
78. Maltsev D.V. Efficacy of rituximab in autism spectrum disorders associated with genetic folate cycle deficiency with signs of anti-neuronal autoimmunity // *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychologythis*. — 2021. — Vol. 12 (3). — P. 472—486.
79. Maltsev D.V. Features of folate cycle disorders in children with ASD // *Bangladesh Journal of Medical Science*. — 2020. — Vol. 19 (4). — P. 737—742. doi: <https://doi.org/10.3329/bjms.v19i4.46634>.
80. Maltsev D.V., Stefanyshyn V.M. Efficacy of combined immunotherapy with propes and inflamaferin in selective deficiency of NK and NKT cells in children with autism spectrum disorders associated with genetic deficiency of the folate cycle // *Current Pediatric Research*. — 2021. — Vol. 25 (4). — P. 536—540.
81. Mao N., Chen J., Wang J. et al. Correlations of Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphism and Genomic D.N.A. Hypomethylation Level with Ankylosing Spondylitis // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. — 2020. — Vol. 42 (3). — P. 307—312.
82. Marsaglia 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. — 543134. doi: 10.1155/2015/543134.
83. 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.
84. Mauracher A., Gujer E., Bachmann L.M. Patterns of Immune Dysregulation in Primary Immunodeficiencies: A Systematic Review // *J. Allergy Clin. Immunol.* — Pract. — 2021. — Vol. 9 (2). — P. 792—802. doi: 10.1016/j.jaip.2020.10.057.
85. McDougale C.J., Landino S.M., Vahabzadeh A. et al. Toward an immune-mediated subtype of autism spectrum disorder // *Brain Res.* — 2015. — Vol. 1617. — P. 72—92.
86. Minshew N.J., Williams D.L. The new neurobiology of autism: cortex, connectivity, and neuronal organization // *Arch. Neurol.* — 2007. — Vol. 64 (7). — P. 945—950.
87. 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.
88. Molina-López J., Leiva-García B., Planells E., Planells P. Food selectivity, nutritional inadequacies, and mealtime behavioral problems in children with autism spectrum disorder compared to neurotypical children // *Int. J. Eat Disord.* — 2021. — Oct 27. Online ahead of print. doi: 10.1002/eat.23631.
89. Moll S., Varga E.A. Homocysteine and MTHFR Mutations // *Circulation*. — 2015. — Vol. 132 (1). — P. e6—9.
90. 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.
91. Mostafa G.A., El-Sherif D.F., Al-Ayadhi L.Y. et al. Systemic autoantibodies in children with autism // *J. Neuroimmunol.* — 2014. — Vol. 272 (1—2). — P. 94—98.
92. Mpoulimari I., Zintzaras E. Synthesis of genetic association studies on autism spectrum disorders using a genetic model-free approach // *Psychiatr Genet.* — 2022. — Vol. 32 (3). — P. 91—104.
93. Naghibalhossaini F., Ehyakonandeh H., Nikseresht A., Kamali E. Association between MTHFR genetic variants and multiple sclerosis in a Southern Iranian Population // *Int. J. Mol. Cell. Med.* — 2015. — Vol. 4 (2). — P. 87—93.
94. Nayeri T., Sarvi S., Moosazadeh M. et al. Relationship between toxoplasmosis and autism: A systematic review and meta-analysis // *Microb. Pathog.* — 2020. — Vol. 147. — 104434.
95. 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.
96. Nishihara R.M., Utiyama S.R., Oliveira N.P., Messias-Reason I.J. Mannan-binding lectin deficiency increases the risk of recurrent infections in children with Down's syndrome // *Hum. Immunol.* — 2010. — Vol. 71 (1). — P. 63—66. doi: 10.1016/j.humimm.2009.09.361.
97. O'Halloran L., Coey P., Wilson C. Suicidality in autistic youth: A systematic review and meta-analysis // *Clin. Psychol. Rev.* — 2022. — Vol. 93. — 102144.
98. Ohlenschlaeger T., Garred P., Madsen H.O., Jacobsen S. Mannose-binding lectin variant alleles and the risk of arterial thrombosis in systemic lupus erythematosus // *New Eng. J. Med.* — 2004. — Vol. 351. — P. 260—267. doi: 10.1056/NEJMoa033122.
99. 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.

100. Peerbooms O.L., van Os J., Drukker M. et al. Meta-analysis of MTHFR gene variants in schizophrenia, bipolar disorder and unipolar depressive disorder: evidence for a common genetic vulnerability? // *Brain. Behav. Immun.* — 2011. — Vol. 25(8). — P. 1530—1543.
101. Peng Q., Lao X., Huang X., et al. The M.T.H.F.R C677T polymorphism contributes to increased risk of Alzheimer's disease: evidence based on 40 case-control studies // *Neurosci. Lett.* — 2015. — Vol. 586. — P. 36—42.
102. 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.
103. 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.
104. Promthet S., Pientong C., Ekalaksananan T. et al. Risk factors for rectal cancer and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in a population in Northeast Thailand // *Asian. Pac. J. Cancer Prev.* — 2012. — Vol. 13(8). — P. 4017—4023.
105. 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.
106. Qi X., Sun X., Xu J. et al. Associations between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and hepatocellular carcinoma risk in Chinese population // *Tumour. Biol.* — 2014. — Vol. 35(3). — P. 1757—1762.
107. 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.
108. Rai V., Yadav U., Kumar P. et al. Maternal methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and down syndrome risk: a meta-analysis from 34 studies // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9(9). — e108552. doi: 10.1371/journal.pone.0108552.
109. Rossignol D.A., Frye R.E. The effectiveness of cobalamin (B12) treatment for autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis // *J. Pers. Med.* — 2021. — Vol. 11(8). — P. 784.
110. Rossignol D.A., Frye R.E. Cerebral folate deficiency, folate receptor alpha autoantibodies and leucovorin (folinic acid) treatment in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis // *J. Pers. Med.* — 2021. — Vol. 11(11). — P. 1141.
111. Rossignol D.A., Frye R.E. A systematic review and meta-analysis of immunoglobulin G abnormalities and the therapeutic use of intravenous immunoglobulins (IVIG) in autism spectrum disorder // *J. Pers. Med.* — 2021. — Vol. 11(6). — P. 488.
112. 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. doi: 10.2147/ceg.s6051.
113. 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.
114. Saevarsdottir S., Vikingsdottir T., Vikingsson A. et al. Low mannose binding lectin predicts poor prognosis in patients with early rheumatoid arthritis. A prospective study // *J. Rheumatol.* — 2001. — Vol. 28(4). — P. 728—734.
115. Saghazadeh A., Ataeinia B., Keynejad K. A meta-analysis of pro-inflammatory cytokines in autism spectrum disorders: Effects of age, gender, and latitude // *J. Psychiatr. Res.* — 2019. — Vol. 115. — P. 90—102. doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.05.019.
116. 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.
117. Singh A., Pandey S., Pandey L.K., Saxena A.K. In human alleles specific variation of MTHFR C677T and A1298C associated «risk factor» for the development of ovarian cancer // *J. Exp. Ther. Oncol.* — 2015. — Vol. 11(1). — P. 67—70.
118. 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.
119. Slingsby B., Yatchmink Y., Goldberg A. Typical skin injuries in children with autism spectrum disorder // *Clin. Pediatr. (Phila).* — 2017. — Vol. 56(10). — P. 942—946.
120. Snider L.A., Lougee L., Slattery M. et al. Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders // *Biol. Psychiatry.* — 2005. — Vol. 57(7). — P. 788—792. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.12.035.
121. Swierzko A.S., Szala A., Sawicki S. et al. Mannose-Binding Lectin (MBL) and MBL-associated serine protease-2 (MASP-2) in women with malignant and benign ovarian tumours // *Cancer Immunol. Immunother.* — 2014. — Vol. 63(11). — P. 1129—1140.
122. Theoharides T.C. Is a subtype of autism an allergy of the brain? // *Clin. Ther.* — 2013. — Vol. 35(5). — P. 584—591.
123. Theoharides T.C., Tsilioni I., Patel A.B., Doyle R. Atopic diseases and inflammation of the brain in the pathogenesis of autism spectrum disorders // *Transl. Psychiatry.* — 2016. — Vol. 6(6). — P. e844.
124. Thom R.P., Keary C.J., Palumbo M.L. et al. Beyond the brain: A multi-system inflammatory subtype of autism spectrum disorder // *Psychopharmacology (Berl).* — 2019. — Vol. 236(10). — P. 3045—3061. doi: 10.1007/s00213-019-05280-6.
125. Tick B., Bolton P., Happé F. et al. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies // *J. Child Psychol Psychiatry.* — 2016. — Vol. 57(5). — P. 585—595.
126. Valayi S., Eftekharian M.M., Taheri M., Alikhani M.Y. Evaluation of antibodies to cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in patients with autism spectrum disorder // *Hum. Antibodies.* — 2017. — Vol. 26(3). — P. 165—169. doi: 10.3233/HAB-180335.
127. 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.
128. Wan L., Li Y., Zhang Z., Sun Z. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase and psychiatric diseases // *Transl. Psychiatry.* — 2018. — Vol. 8(1). — P. 242.
129. Wang T., Zhang H.P., Zhang X. et al. Is folate status a risk factor for asthma or other allergic diseases? // *Allergy Asthma Immunol. Res.* — 2015. — Vol. 7(6). — P. 538—546.
130. Wang Y., Yang H., Duan G. et al. MTHFR gene A1298C polymorphisms are associated with breast cancer risk among Chinese population: evidence based on an updated cumulative meta-analysis // *Int. J. Clin. Exp. Med.* — 2015. — Vol. 8(11). — P. 20146—20156. PMID: 26884927.
131. Wang Z., Ding R., Wang J. et al. The association between vitamin D status and Autism Spectrum Disorder (ASD): A Systematic Review And Meta-Analysis // *Nutrients.* — 2021. — Vol. 13(1). — e86. 9. doi: 10.3390/nu13010086.
132. Warren R.P., Margaretten N.C., Foster A. Reduced natural killer cell activity in autism // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psycho.* — 1987. — Vol. 26. — P. 333—335.
133. Warren R.P., Yonk L.J., Burger R.A. et al. Deficiency of suppressor inducer T cells in autism // *Immunol. Invest.* — 1990. — Vol. 19. — P. 245—251.
134. Whiteley P., Marlow B., Kapoor R.R. et al. Autoimmune encephalitis and autism spectrum disorder // *Front Psychiatry.* — 2021. — Vol. 12. — P. 775017. https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.775017.
135. 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.
136. Xu G., Snetselaar L.G., Jing J. et al. Association of food allergy and other allergic conditions with autism spectrum disorder in children // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* — 2019. — Vol. 15. — P. 84.
137. Yang Y., Luo Y., Yuan J. et al. Association between maternal, fetal and paternal MTHFR gene C677T and A1298C polymorphisms and risk of recurrent pregnancy loss: a comprehensive evaluation // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2016. — Vol. 293(6). — P. 1197—1211. doi: 10.1007/s00404-015-3944-2.
138. Yektaş Ç., Alpay M., Tufan A.E. et al. Comparison of serum B₁₂, folate and homocysteine concentrations in children with autism spectrum disorder or attention deficit hyperactivity disorder and healthy controls // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* — 2019. — Vol. 15. — P. 2213—2219.
139. Yigit S., Inanir A., Tural S. et al. The effect of IL-4 and MTHFR gene variants in ankylosing spondylitis // *Z. Rheumatol.* — 2015. — Vol. 74(1). — P. 60—66. doi: 10.1007/s00393-014-1403-2.
140. Yu Y., Huang J., Chen X. et al. Efficacy and safety of diet therapies in children with autism spectrum disorder: a systematic literature review and meta-analysis // *Front Neurol.* — 2022. — Vol. 13. — P. 844117.
141. Zheng Z., Zheng P., Zou X. Association between schizophrenia and autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis // *Autism Res.* — 2018. — Vol. 11(8). — P. 1110—1119.
142. Zheng Z., Zheng P., Zou X. et al. Peripheral blood S100B levels in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis // *J. Autism. Dev. Disord.* — 2021. — Vol. 51(8). — P. 2569—2577. doi: 10.1007/s10803-020-04710-1.

D. V. MALTSEV

Institute of Experimental and Clinical Medicine of Bogomolets National Medical University, Kyiv

The folate-centric concept of pathogenesis and GBINC personalized multidisciplinary approach to the clinical management of children with neuropsychiatric syndromes. Review

Solving the problem of children's neuropsychiatric diseases is a priority task of modern medicine. The latest scientific achievements in the field of genetics, molecular biology and immunology, which demonstrate biochemical and immune-dependent ways of formation of human neuropsychiatric disorders, shed light on the mechanisms of brain damage in children with ASD. These research give reason for optimism about overcoming this severe psychiatric pathology in the future thanks to the implementation of genetic, biochemical and immunodiagnostic approaches, as well as metabolic and immunotherapeutic interventions with neuroprotective effects. Currently, the folate-centric concept of polygenic inheritance of predisposition to the development of neuropsychiatric syndromes in children with multisystem damage has been established. Biochemical and immune-dependent (infectious, autoimmune, immunoinflammatory, and allergic) pathways of microbe-induced autoimmune inflammatory encephalopathy with neuropsychiatric clinical manifestations are discussed in the context of the folate-centric concept. Taking into account the new data, two personalized multidisciplinary approaches to the management of children with ASD and other neuropsychiatric syndromes are proposed. The first approach of J. J. Bradstreet et al. (2010) is based on the empirical analysis of a large group of laboratory biomarkers, the relevance of which has been demonstrated in clinical studies, and the targeted correction of abnormalities identified by biomarkers (so-called biomarker-guided interventions). In 2022, Frye R. developed a multidisciplinary personalized approach called BaS-BiSTOR (collect Baseline data, search for Symptoms, measure Biomarkers, Select Treatment, Observe for Response), which systematizes and stratifies diagnostic and treatment interventions based on the assessment of biomarkers. In order to improve existing recommendations regarding specific subtypes of neuropsychiatric syndromes in children, this article proposes an improved personalized multidisciplinary approach to the clinical management of patients with autistic spectrum disorders and neuropsychiatric manifestations associated with genetic deficiency of the folate cycle, called GBINS (Genetic-Biochemical-Immunological-Neurological-Symptomatic evaluation). There are reasons to believe that the successful testing in clinical practice of evidence-based personalized multidisciplinary diagnostic and treatment strategies will allow making a breakthrough in the clinical management of children with severe mental disorders in the near future, which will provide not only the possibility of recovery from a prognostically unfavorable and currently incurable neuropsychiatric disorder, but also and will contribute to stopping the large-scale threatening epidemic of neuropsychiatric syndromes in the modern child population.

Keywords: autism spectrum disorders, attention deficit and hyperactivity disorder, obsessive-compulsive syndrome, immunodiagnostic, biochemical correction, immunotherapy.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Мальцев Д. В. Фолат-центрична концепція патогенезу та персоналізований мультидисциплінарний підхід GBINC до клінічного ведення дітей з нейропсихічними синдромами // Український неврологічний журнал. — 2022. — №3—4. — С. 5—24. <http://doi.org/10.30978/UNJ2022-3-5>.
- Maltsev DV. The folate-centric concept of pathogenesis and GBINC personalized multidisciplinary approach to the clinical management of children with neuropsychiatric syndromes (in Ukrainian). Ukrainian Neurological Journal. 2022;3—4:5-24. <http://doi.org/10.30978/UNJ2022-3-5>.