

Мальцев Дмитро Валерійович, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией иммунологии и молекулярной биологии НДИ ЭКМ НМУ имени А.А. Богомольца; dmaltsev@ukr.net; +38 (068) 100-85-95.

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

ЗНАЧЕНИЕ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ КАК ПРОЯВЛЕНИЙ ИММУНОДЕФИЦИТА В ПАТОГЕНЕЗЕ РАССТРОЙСТВ СПЕКТРА АУТИЗМА, АССОЦИИРОВАННЫХ С ДЕФИЦИТОМ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА

Аннотация

Постановка проблемы. Имеются сообщения о случаях развития аутизма у взрослых и детей после перенесенных эпизодов нейроинфекций, преимущественно оппортунистического спектра.

Анализ последних исследований и публикаций. Результаты ряда исследований показывают связь расстройств спектра аутизма с герпесвирусными, коревой, микоплазменной, хламидийной и некоторыми другими инфекциями. Показано, что данные микробные триггеры могут запускать антимозговой аутоиммунитет у детей с аутистическим спектром.

Формулирование цели: провести комплексную оценку роли вирусных инфекций, как проявлений иммунодефицита в патогенезе расстройств спектра аутизма, ассоциированных с дефицитом фолатного цикла, у детей.

Изложение основного материала. В проспективном контролируемом одноцентровом исследовании принимали участие 78 детей с диагнозом расстройств психики аутистического спектра в возрасте от 2 до 10 лет (исследуемая группа группа, ИГ). Контрольную группу (КГ) составили 34 здоровых ребенка с похожим возрастным и гендерным распределением.

Реактивированные постнатальные герпесвирусные инфекции, вызванные лимфотропными герпесвирусами (CMV, EBV, HHV- 6, HHV- 7)

были наиболее характерным проявлением инфекционного синдрома (78% случаев). Врожденная цитомегаловирусная инфекция с поражением ЦНС зарегистрирована в 17% случаев ИГ. Подострый склерозирующий панэнцефалит, вызванный вирусами кори и/или краснухи, зарегистрирован в 21% наблюдений ИГ. Тяжелое течение ротавирусной инфекции, после эпизода которой отмечался аутистический регресс ребенка, зарегистрирован в 12% случаев. Начало аутистического регресса после эпизода гриппа имело место в 4% случаев. Упорно рецидивирующая пиогенная кокковая инфекция верхних дыхательных путей наблюдалась в 32% случаев. Хронический кандидоз диагностирован в 17% случаев. Обнаруженные признаки клеточного иммунодефицита с малым количеством естественных киллеров и естественных киллерных Т-лимфоцитов, позволили объяснить развитие многочисленных эпизодов оппортунистических инфекций снижением иммунного надзора.

Ключевые слова: герпесвирусы, естественные киллеры, аутистический спектр.

Анотація

Постановка проблеми. Є повідомлення про випадки розвитку аутизму у дорослих і дітей після перенесених епізодів нейроінфекцій, переважно опортуністичного спектру.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Результати ряду досліджень показують зв'язок розладів спектру аутизму з герпесвірусними, коревою, мікоплазменною, хламідійною і деякими іншими інфекціями. Показано, що зазначені мікробні тригери можуть запускати антимозковий аутоімунітет у дітей з аутистичним спектром.

Формулювання мети: провести комплексну оцінку ролі вірусних інфекцій, як проявів імунодефіциту в патогенезі розладів спектру аутизму, асоційованих з дефіцитом фолатного циклу, у дітей.

Виклад основного матеріалу. В проспективному контрольованому

одноцентровому дослідженні брали участь 78 дітей з діагнозом розладів психіки аутистичного спектру у віці від 2 до 10 років (досліджувана група група, ДГ). Контрольну групу (КГ) склали 34 здорових дитини зі схожим віковим і гендерним розподілом. Реактивовані постнатальні герпесвірусні інфекції, викликані лимфотропним герпесвірусом (CMV, EBV, HHV-6, HHV-7) були найбільш характерним проявом інфекційного синдрому (78% випадків). Вроджена цитомегаловірусна інфекція з ураженням ЦНС зареєстрована в 17% випадків ДГ. Підгострий склерозуючий паненцефаліт, викликаний вірусами кору і/або краснухи, зареєстрований в 21% спостережень ДГ. Важкий перебіг ротавірусної інфекції, після епізоду якої відзначався аутистичний регрес дитини, зареєстрований в 12% випадків. Початок аутистичного регресу після епізоду грипу спостерігався в 4% випадків. Часто рецидивна піогенна коккова інфекція верхніх дихальних шляхів мала місце в 32% випадків. Хронічний кандидоз діагностований в 17% випадків. Виявлені ознаки клітинного імунодефіциту з малою кількістю природних кілерів і природних кілерних Т-лімфоцитів дозволили пояснити розвиток численних епізодів опортуністичних інфекцій зниженням імунного нагляду.

Ключові слова: герпесвіруси, природні кілери, аутистичний спектр.

Annotation

Formulation of the problem. There are not single reports of cases of autism development in adults and children after the transferred episodes of neuroinfections, mainly the opportunistic spectrum.

Analysis of recent research and publications. The results of several studies show the relationship of autism spectrum disorders with herpesvirus, measles, mycoplasmal, chlamydial and some other infections. It is also demonstrated that these microbial triggers can induce anti-brain autoimmunity in children with an autistic spectrum.

Formulation of the aim: to conduct a comprehensive assessment of the role

of viral infections as manifestations of immunodeficiency in the pathogenesis of autism spectrum disorders associated with folate deficiency in children.

Statement of the main material. In a prospective, controlled single-center study, 78 children with a diagnosis of autistic spectrum disorders aged 2 to 10 years (study group, SG) participated. The control group (CG) consisted of 34 healthy children with similar age and gender distribution. Reactivated postnatal herpesvirus infections caused by lymphotropic herpesviruses (CMV, EBV, HHV-6, HHV-7) were the most characteristic manifestation of the infectious syndrome (78% of cases). Congenital cytomegalovirus infection with CNS involvement was registered in 17% of cases of SG. Subacute sclerosing panencephalitis, caused by measles and/or rubella virus, is recorded in 21% of SG observations. The severe course of rotavirus infection, after the episode of which the autistic regress of the child was noted, was registered in 12% of cases. The onset of autistic regression after the influenza episode occurred in 4% of cases. Persistently recurrent pyogenic cocci infection of the upper respiratory tract occurred in 32% of cases. Chronic candidiasis is diagnosed in 17% of cases. The observed signs of cellular immunodeficiency with a small number of natural killers and natural killer T-lymphocytes, allowed to explain the development of numerous episodes of opportunistic infections by a decrease in immune surveillance.

Key words: herpesviruses, natural killers, autistic spectrum.

Постановка проблемы. Имеются неединичные сообщения о случаях развития аутизма у взрослых и детей после перенесенных эпизодов нейроинфекций, преимущественно оппортунистического спектра, и аутоиммунных энцефалитов, а также – об эффективности иммунотерапии при аутистических расстройствах [5, 8].

Анализ последних исследований и публикаций. Благодаря множественным сообщениям, хорошо известна возможность развития аутизма после эпизода нейроинфекционного поражения.

Так, Ghaziuddin M. с соавт. сообщили о появлении аутизма после

перенесенного височного долевого энцефалита, вызванного простым вирусом герпеса 1 типа [8]. Marques F. с соавт. описали развитие аутизма в результате перенесенного энтеровирусного энцефалита [14]. Известен также ряд случаев развития расстройств аутистического спектра после коревого энцефалита не только у детей, но и у взрослых [10].

Ранее неоднократно сообщали об аномальной микробной нагрузке у детей с аутистическим спектром, хотя исчерпывающего объяснения этот факт так и не получил. Так, Vinstock T. выделил subgroupу детей с аутизмом с так называемыми интрамоноситарными патогенами – вирусом кори, цитомегаловирусом, вирусом герпеса 6 типа, *Yersinia enterocolitica*. Для таких детей было характерно угнетение гемопоэза, нарушение периферического иммунитета, повышение проницаемости гематоэнцефалитического барьера и демиелинизация [2]. Engman M.L. с соавт. установили в контролируемом исследовании, что у пациентов с аутизмом чаще отмечалась врожденная цитомегаловирусная инфекция, чем у психически здоровых лиц [5]. Nicolson G.L. с соавт. в другом контролируемом исследовании, используя ПЦР сыворотки крови, показали аномально частое обнаружение микоплазмы пневмонии, хламидии пневмонии и вируса герпеса 6 типа у детей с аутизмом [17]. Продемонстрировано также аномально высокое напряжение иммунной памяти к вирусу варицелла зостер у детей с расстройствами аутистического спектра в исследовании по типу случай-контроль [7]. Mora M. с соавт. показали аномально высокие титры антител в вирусу простого герпеса 2 типа, которые были ассоциированы с антителами к мозговым антигенам (77% - против миндалевидного тела, 70% - против хвостатого ядра, 47,5% - против мозжечка и ствола мозга, 45% - против гиппокампов, 40% - против мозолистого тела и 17,5% - против коры полушарий большого мозга) у детей с аутизмом в контролируемом исследовании [16]. Singh V.K. с соавт. выявили ассоциацию высокой сероположительности к вирусу кори и вирусу герпеса 6 типа и большого титра аутоантител к основному белку миелина и белку филаментов аксонов нейронов у детей с аутизмом [21].

Формулирование цели: провести комплексную оценку роли вирусных

инфекций как проявлений иммунодефицита в патогенезе расстройств спектра аутизма у детей, ассоциированных с дефицитом фолатного цикла.

Изложение основного материала. В проспективном контролируемом одноцентровом исследовании принимали участие 78 детей с диагнозом расстройств психики аутистического спектра и/или детского церебрального паралича, из различных регионов Украины в возрасте от 2 до 10 лет, 47 мальчиков и 31 девочка, на протяжении 2010-2015 гг. Контрольную группу составили 34 здоровых ребенка с похожим возрастным и гендерным распределением. Всем пациентам проводилось комплексное иммунологическое обследование в Институте иммунологии и аллергологии НМУ имени А.А. Богомольца, которое, в частности, включало диагностику реактивированной вирусной инфекции по результатам количественной ПЦР сыворотки крови с видоспецифическими праймерами герпесвирусов (вирусов простого герпеса 1 и 2 типов, вируса варицелла-зостер, Эпштейна-Барр вируса, цитомегаловируса, вирусов герпеса 6 и 7 типов), вирусов кори и краснухи. Также осуществлялись серологические тесты путем проведения твердофазного иммуноферментного анализа для идентификации вирус-специфических IgM и IgG в сыворотке крови. Оценивали также сывороточные концентрации известных биомаркеров генетического дефицита фолатного цикла – гомоцистеина, фолиевой кислоты, витаминов B12 и B6. Все дети проходили МРТ головного мозга в конвенционных режимах (T1- и T2-взвешенный, FLAIR) на томографах с величиной магнитной индукции не менее 1,5 Тл.

Статистический анализ полученной информации обработан методами структурного и сравнительного анализов при помощи электронной программы Microsoft Excel. С целью установления достоверности отличий результатов применяли T-критерий Стьюдента с расчетом коэффициента доверительной вероятности p (параметрический критерий) и число знаков Z по Урбаху (непараметрический критерий). Для изучения связи между полиморфизмами генов фолатного цикла и показателями иммунного статуса использовали критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона, сравнивая полученное

значение с табличным при заданном числе степеней свободы и уровнях достоверности $p=0,05$ и $p=0,01$. При фактических значениях от 5 до 9 применяли дополнительно поправку Йейтса, а при менее 5 – точный тест Фишера.

У пациентов исследуемой группы встречались, прежде всего, аномально частые, длительные, тяжелые вирусные инфекции. Эти инфекционные эпизоды были вызваны оппортунистическими микроорганизмами и нередко имели осложненное течение. Врожденная цитомегаловирусная инфекция с поражением ЦНС зарегистрирована в 17% случаев (рис. 1). Диагноз подтверждался результатами ПЦР сыворотки крови и ликвора, а в некоторых случаях – по появлению специфических IgM. Такие дети, как правило, имели диагноз детского церебрального паралича из-за наличия двигательных нарушений, хотя при более глубоком анализе дополнительно отмечались признаки расстройств аутистического спектра. Расстройства психического развития отмечались уже с рождения, и аутизм нередко комбинировался с нарушением интеллектуального развития.

Подострый склерозирующий панэнцефалит, вызванный вирусами кори и/или краснухи, зарегистрирован в 21% наших наблюдений, как правило, без инициального периода типичных высыпаний. Это прогрессирующее поражение ЦНС было вызвано как естественным заражением указанными вирусами, так и вакцинацией живой аттенуированной вакциной против кори, краснухи и эпидемического паротита. В зависимости от текущей стадии патологического процесса, дети с такими неврологическими поражениями наблюдались с диагнозом изолированных аутистических расстройств при небольшой длительности болезни, или же детского церебрального паралича в поздней стадии. У таких детей помимо прогрессирующего течения заболевания, отмечался начальный период нормального развития и аутистический регресс вскоре после заражения вирусами.

Как правило, первые признаки регресса регистрировались спустя 2-4 недели после вакцинации, однако эпизод естественного заражения обычно оставался неидентифицированным из-за отсутствия экзантемы.

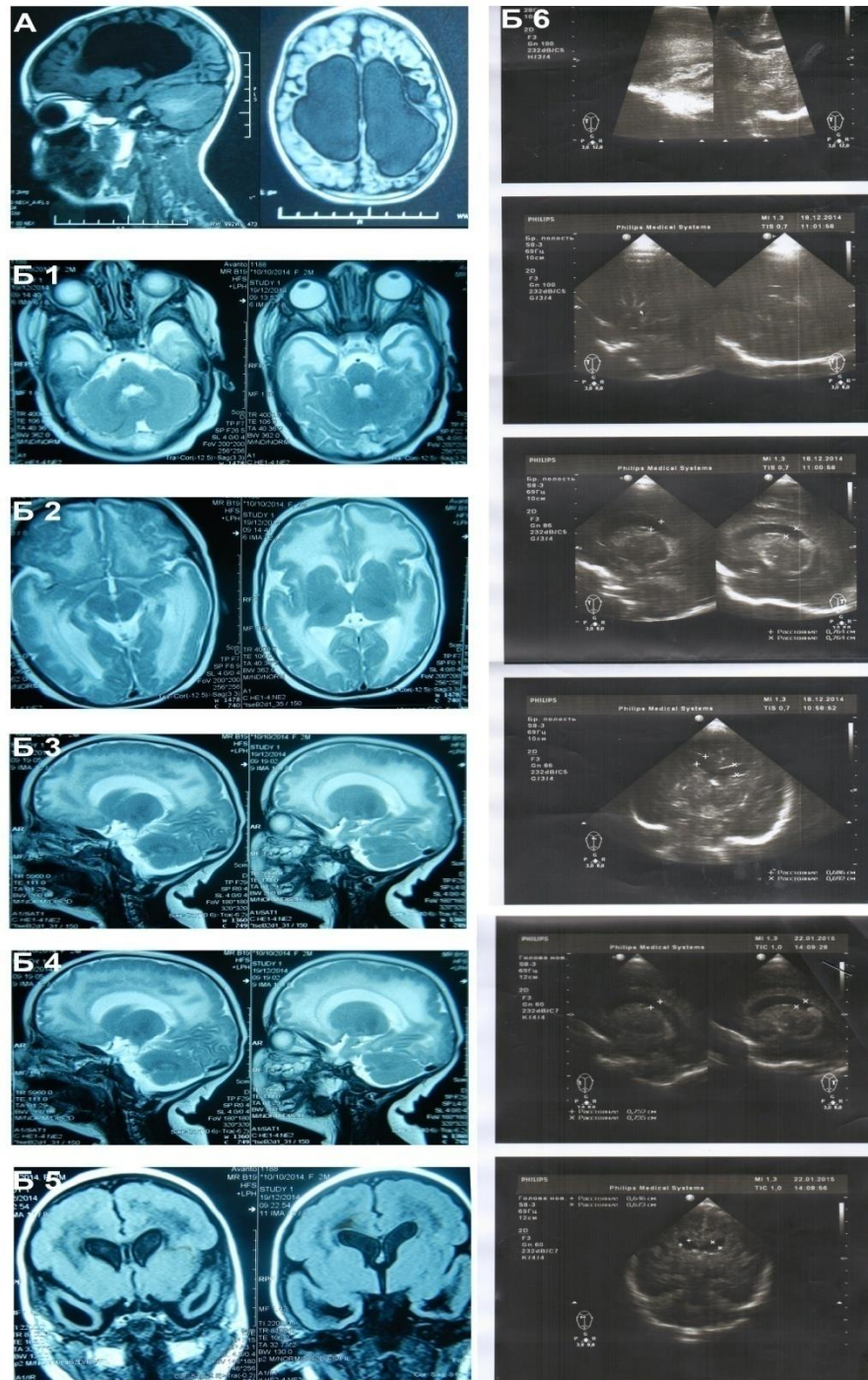


Рис. 1. Признаки врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей с генетическими нарушениями фолатного цикла (А - тяжелый порок развития ЦНС с венрикуломегалией и гипогенезией полушарий большого мозга, вероятно – вследствие заражения вирусом в ранний период внутриутробного онтогенеза; Б – комплекс классических признаков позднего антенатального инфицирования цитомегаловирусом: кисты в полюсах височных долей (1), лейкоэнцефалопатия (2, 3,4), агенезия мозолистого тела (5), венрикуломегалия (2,3,4) и васкулопатия стриатных артерий при ЭхоЭГ (6); собственные наблюдения)

Диагноз подтверждали на основании персистенции специфических IgM или аномально повышенной концентрации IgG, которая в сотни и тысячи раз превышала верхнюю границу нормы.

Реактивированные постнатальные герпесвирусные инфекции, вызванные лимфотропными герпесвирусами (CMV, EBV, HHV-6, HHV-7) были наиболее характерным проявлением инфекционного синдрома (78% случаев). Диагноз подтверждали на основании результатов ПЦР сыворотки крови. У многих детей имела место картина мононуклеозоподобного синдрома, и почти в половине таких случаев в анамнезе отмечались эпизоды органических поражений, включая энцефалит, гепатит, панкреатит, пневмонит. В 56% случаев в сыворотке крови обнаруживалась ДНК сразу 3-4 герпесвирусов разных видов.

Тяжелое течение ротавирусной инфекции, после эпизода которой отмечался аутистический регресс ребенка, был зарегистрирован в 12% случаев. Начало аутистического регресса после эпизода гриппа имело место лишь в 4% случаев. Упорно рецидивирующая пиогенная кокковая инфекция верхних дыхательных путей имела место в 32% случаев. Диагноз подтверждали микробиологическим методом. Хронический кандидоз диагностирован в 17% случаев.

Есть основания полагать, что вирусные инфекции, зарегистрированные у детей исследуемой группы, и были повреждающим фактором, индуцирующим аутистические расстройства психики. Ранее неоднократно сообщали об аномальной микробной нагрузке у детей с аутистическим спектром, хотя исчерпывающего объяснения этот факт так и не получил. Так, Binstock T. выделил subgroupу детей с аутизмом с так называемыми интрамоноситарными патогенами [2], а Engman M.L. с соавт. установили в контролируемом исследовании, что у пациентов с аутизмом чаще отмечалась врожденная цитомегаловирусная инфекция, чем у психически здоровых лиц [5]. Как указывалось ранее, были продемонстрированы связи расстройств спектра аутизма с микоплазменной, хламидийной, герпесвирусной, коревой инфекциями.

Было также показано, что хронические оппортунистические инфекции являются триггерами антимозгового аутоиммунитета в таких случаях.

Действительно, у детей исследуемой группы, помимо внутриклеточных инфекций, отмечалась повышенная продукция антимозговых антител, преимущественно – против основного белка миелина и нейронспецифической энолазы (около 70% случаев), а также признаки аутоенсибилизации нейтрофилов к антигенам мозга (34% случаев).

Поскольку большинство выявленных инфекционных агентов были оппортунистическими или условнопатогенными, проводили детальную оценку иммунного статуса. Изолированный дефицит клеток-киллеров имел место в 19% случаев, так как более, чем у половины участников исследуемой группы, отмечался расширенный иммунологический фенотип (54%), при котором наряду с выраженным и стойким дефицитом НК- и НКТ-клеток отмечались менее глубокие и преимущественно транзиторные нарушения в других звеньях иммунитета, а именно – дефицит CD8⁺ Т-лимфоцитов, различные виды дисиммуноглобулинемии и дефицит миелопероксидазы фагоцитов. За счет подобных комбинаций могла видоизменяться клиническая картина инфекционного синдрома. Если для дефицита НК- и НКТ-клеток снижается резистентность преимущественно к внутриклеточным микроорганизмам, что предопределяет развитие оппортунистических вирусных инфекций, то в случае присоединения дисиммуноглобулинемии дополнительно регистрировались рецидивирующие пиогенные бактериальные инфекции верхних дыхательных путей, чаще всего – вызванные *Str. pyogenes*, пневмококком и золотистым стафилококком. В то же время, при дефиците миелопероксидазы имели место эпизоды рецидивирующего кандидоза. В случае комбинации дефицита НК- и НКТ-клеток с гипоиммуноглобулинемией отмечался фенотип общего переменного иммунодефицита (17% случаев), причем у таких детей отмечались в анамнезе эпизоды глубоких бактериальных инфекций, включая пневмонию, пиелонефрит и септицемию. Необходимо подчеркнуть, что в каждом десятом случае регистрировался фенотип, напоминающий тяжелый

комбинированный иммунодефицит, за счет наложения глубокой лимфопении и гипо- или дисиммуноглобулинемии. У таких детей отмечались эпизоды врожденной цитомегаловирусной инфекции с грубыми пороками развития нервной системы или постнатальные эпизоды вирусных энцефалитов с тяжелыми резидуальными симптомами. Это были дети, которым выставляли диагноз детского церебрального паралича, хотя при более глубоком анализе у них также обнаруживались признаки расстройств аутистического спектра. Как правило, в их геноме находилось сразу 4 полиморфизма генов фолатного цикла.

Помимо психических расстройств, в 46% наблюдений нами отмечались признаки височной медианной эпилепсии, связанной с височным медианным склерозом (рис. 2).

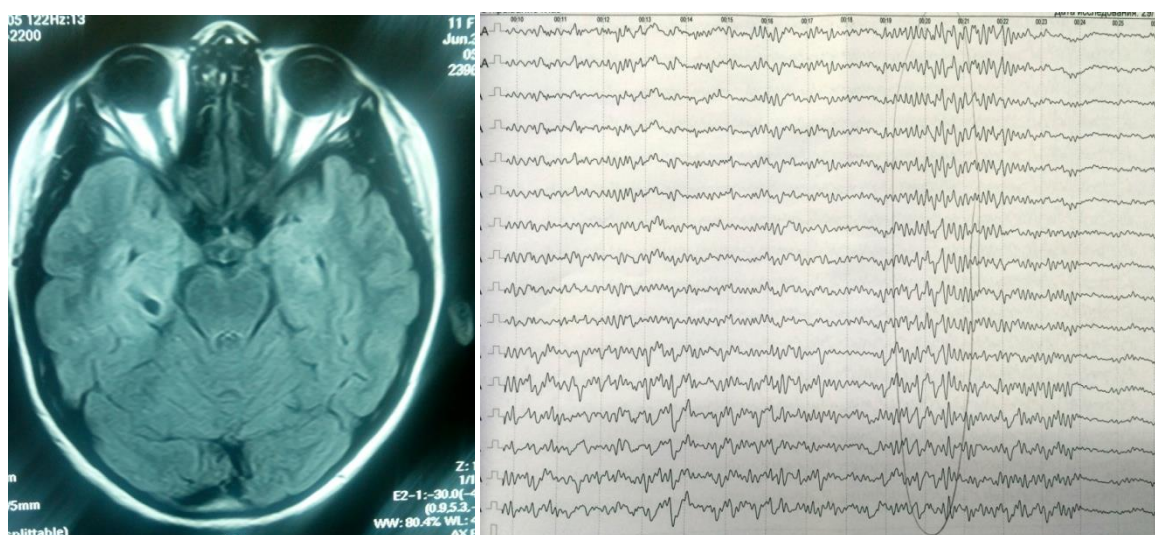


Рис. 2. МР-картина двустороннего склероза гиппокампов и связанная с этим эпилептиформная активность на ЭЭГ (обведено; собственное наблюдение)

В трети таких случаев клинические эпилептические приступы не регистрировались, однако отмечалась эпилептиформная активность на ЭЭГ. Ранее Monge-Galindo L. с соавт. в лонгитудинальном исследовании, охватывавшем 19 лет, продемонстрировали связь височного медианного склероза с расстройствами аутистического спектра у детей [15]. Как известно, на сегодняшний день такие нарушения связывают с инфекцией, вызванной вирусами герпеса 6 и 7 типов [4], которые часто выявлялись в

реактивированном состоянии у детей исследуемой группы. Помимо этого, имеются сообщения об аномально высоких титрах аутоантител к антигенам гиппокампов и миндалевидных тел у детей с расстройствами аутистического спектра [21]. Проявления PANDAS имели место в 27% случаев. Этот ассоциированный со стрептококковой инфекцией аутоиммунный синдром включает гиперкинезы по типу тиков, дистонии, хореiformных нарушений, которые сочетались с разным по тяжести обсессивно-компульсивным синдромом [13]. Стрептококковая инфекция отмечалась в 32% случаев и была ассоциирована с комбинацией дефицита NK/NKT-клеток и гуморальными нарушениями иммунитета. Ранее уже сообщали о нередких случаях повышенного титра аутоантител к антигенам подкорковых узлов у детей с аутистическим спектром [21].

Двигательные расстройства отмечались лишь в 20% случаев, обычно – у детей с иммунологическими фенотипами общего варибельного иммунодефицита или тяжелого комбинированного иммунодефицита. Такие пациенты переносили врожденную цитомегаловирусную инфекцию или постнатальный энцефалит, вызванный лимфотропными герпесвирусами. При генетическом исследовании обычно отмечалось сразу 3-4 полиморфизма в генах фолатного цикла, что, по нашему мнению, и предопределяло тяжелый клинический фенотип болезни.

Кишечный синдром имел место в 88% случаев, однако его тяжесть не коррелировала с выраженностью психических нарушений. В некоторых случаях этот кишечный синдром полностью соответствовал картине энтеропатии с наличием непереваренной пищи в стуле и дефицитарными анемиями. У таких детей, как правило, отмечались признаки целиакии (31% случаев) или гиперчувствительности к казеину коровьего молока (27% случаев) – феномены, неоднократно описанные при первичных иммунодефицитах, включая дефицит NKT-клеток [9, 11]. Помимо этого, у таких детей отмечались гуморальные нарушения в иммунном статусе, включая дефицит IgA, при котором также неоднократно сообщали о повышенной склонности к глютенной энтеропатии [6].

Однако у большинства детей имела место картина колита с персистирующими запорами. Russo A.J. с соавт. описали особое лимфопролиферативное поражение кишечника у детей с аутистическим спектром [20], которое по патоморфологическим признакам напоминает нодулярную лимфоидную гиперплазию кишечника, встречающуюся при многих первичных иммунодефицитах [18]. По-видимому, именно эти нарушения и были основой для развития кишечного синдрома. В 12% случаев имели место признаки цитомегаловирусного энтероколита, преимущественно – среди детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией. В случае гуморального компонента в фенотипе иммунодефицита отмечались эпизоды лямблиоза кишечника (36% случаев). В 17% случаев зафиксирован кандидоз кишечника, преимущественно – среди детей с дефицитом миелопероксидазы. Нельзя было сбрасывать со счетов рецидивирующие гельминтные инвазии (48% случаев), которые можно объяснить не только поведенческими нарушениями, но и наличием глубокого дефицита IgE. Таким образом, кишечный синдром был гетерогенным по происхождению, что требовало дифференцированного подхода к назначению лечебных вмешательств.

Данные МР-томограмм головного мозга указывали на наличие признаков лейкоэнцефалопатии почти у всех детей исследуемой группы (96% случаев). Эта лейкоэнцефалопатия широко варьировала – от диффузного нарушения миелинизации белого вещества (рис.3А), минуя обширную перивентрикулярную демиелинизацию (рис.3Б), до ограниченных зон задержки миелинизации/демиелинизации в перивентрикулярных зонах теменных долей полушарий большого мозга (рис. 3В, рис. 3Г). Именно эти почти симметричные очаги нарушенной миелинизации в перивентрикулярных зонах теменных долей были наиболее характерными признаками, отмечавшимися почти у всех детей. Такие зоны по локализации и нейровизуализационным проявлениям очень напоминали участки задержки миелинизации, описанные ранее как характерный признак врожденной цитомегаловирусной инфекции у людей [19], однако отмечались

и при реактивированных инфекциях, вызванных другими герпесвирусами. Ранее о демиелинизации как об одном из основных механизмов поражения мозга при расстройствах аутистического спектра заявил Vinstock T. [2].

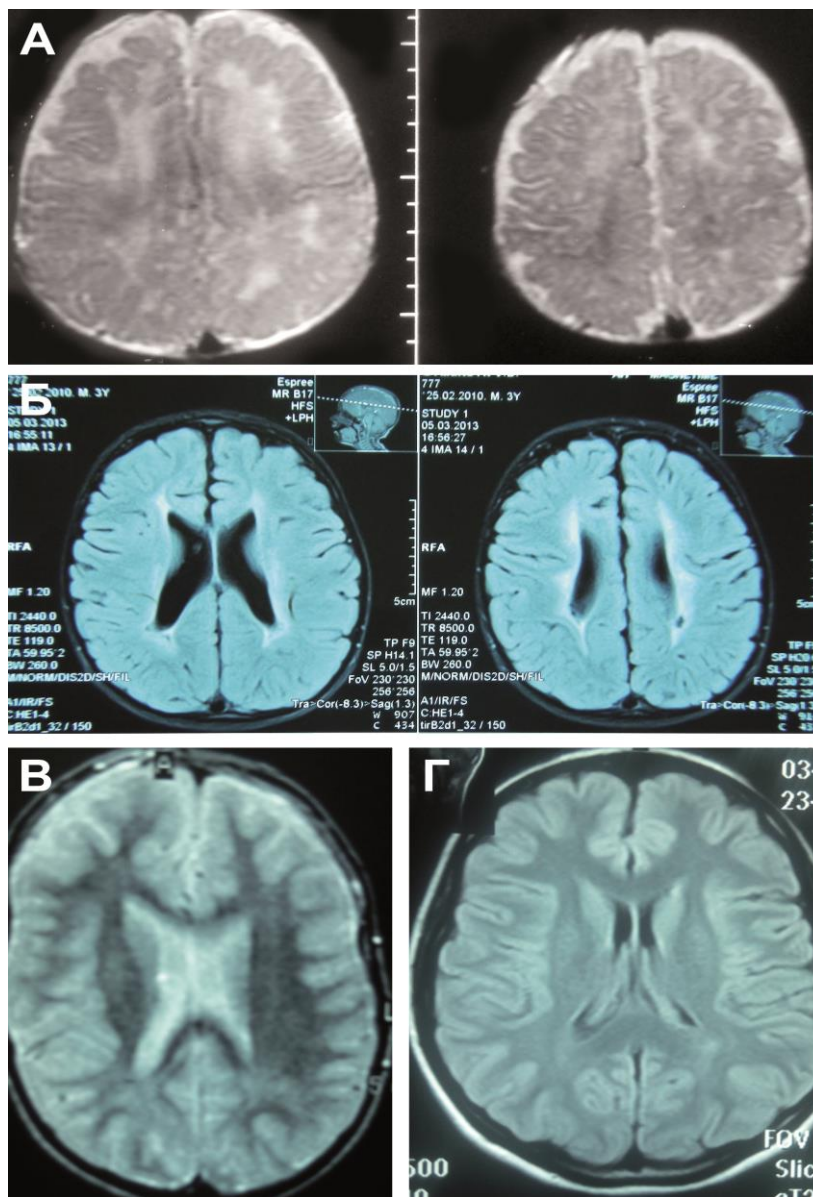


Рис. 3. Гетерогенность проявлений лейкоэнцефалопатии у детей с генетическим нарушением фолатного цикла (А - незрелость головного мозга и диффузное нарушение миелинизации; Б - обширная перивентрикулярная демиелинизация, напоминающая лейкодистрофию; В – выраженная билатеральная демиелинизация в теменных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

На сегодняшний день хорошо известна способность герпесвирусов индуцировать демиелинизацию при развитии моно- или мультифокального

лейкоэнцефалита [12]. Наличие дефицита NK- и NKT-клеток, отмечающееся у детей с генетическими нарушениями фолатного цикла, по-видимому, является предрасполагающим условием для развития вирус-индуцированной демиелинизации. Кроме того, следует учитывать аутоиммунный компонент лейкоэнцефалопатии, так как у большинства детей отмечался аномально высокий титр антител к основному белку миелина, а, по крайней мере, в трети случаев имела место повышенная сенсibilизация нейтрофилов к указанному мозговому антигену. Также имеются данные о повышенной склонности к демиелинизации при дефиците фолатного цикла. Так, Strunk T. с соавт. описали подострую лейкоэнцефалопатию после применения малых доз метотрексата при гетерозиготном полиморфизме MTHFR 677 C>T, хотя метотрексат обычно вызывает поражение миелина при применении в высоких дозах и лишь у отдельных пациентов [22]. Недавно Tran T. с соавт. изучили полиморфизм MTHFR 677 C>T как генетическое нарушение, предрасполагающее к появлению феномена гиперинтенсивных теней в белом веществе полушарий большого мозга [23]. Обширность лейкоэнцефалопатии была связана с клиническим фенотипом, так как при изолированном вовлечении перивентрикулярных зон теменных долей отмечались только аутистические расстройства, тогда как при распространении нарушений миелинизации в другие отделы мозга имели место дополнительные двигательные проявления и признаки нарушения интеллекта. Помимо лейкоэнцефалопатии, следует учитывать случаи врожденной цитомегаловирусной нейроинфекции с пороками развития ЦНС, перенесенные эпизоды постанатальных герпесвирусных энцефалитов, наличие височного медианного склероза, подострого коревого/краснушного склерозирующего панэнцефалита, постгриппозной энцефалопатии. В случае PANDAS обычно отмечались МР-признаки гипертрофии базальных ганглиев. Также следует помнить о неклассифицированных аутоиммунных реакциях, включая продукцию аутоантител к антигенам коры головного мозга, о которых сообщали ранее в контексте расстройств аутистического спектра у детей [30, 50].

Выводы и перспективы дальнейших исследований. Для многих детей с аутистическим спектром характерны аномальная микробная нагрузка, вызванная интрацеллюлярными патогенами, разнообразные отклонения в иммунном статусе, плохая переносимость вакцинаций, аномально высокая продукция антимозговых аутоантител и развитие реакций гиперчувствительности замедленного типа, например, к пищевым антигенам. Иммунодефицит позволяет объединить в общий фенотип на первый взгляд разрозненные синдромы, которые часто последовательно развиваются у детей с аутистическим спектром, включая инфекционные поражения, лейкоэнцефалопатию, PANDAS, височную медианную эпилепсию и кишечные нарушения. Многие клинические проявления, отмечающиеся у детей с расстройствами спектра аутизма, связаны, по-видимому, с развитием иммунозависимых осложнений, опосредованных иммунодефицитом, включая нейроинфекционные поражения и индукцию аутоиммунных реакций к антигенам нервной ткани.

Данные, полученные в результате наших исследований, позволяют найти недостающее звено в патогенезе инфекционных, аутоиммунных и неопластических поражений у пациентов с расстройствами спектра аутизма, которым является первичный иммунодефицит, связанный с преимущественным поражением киллерных клеток.

Как известно, при первичном дефиците аденозиндезаминазы развивается избирательный дефицит Т-лимфоцитов, хотя мутантный ген экспрессируется во многих клетках организма человека [1]. Подобно этому, при генетическом дефиците фолатного цикла поражаются избирательно естественные киллеры и естественные киллерные Т-лимфоциты. Кроме этого, при наследственном дефиците маннозосвязывающего лектина, обусловленном полиморфизмами гена, а не менделевскими мутациями, в клинической картине преобладают инфекционные, аллергические, аутоиммунные и онкологические поражения, сходные с теми, что имеют место при дефиците фолатного цикла [3].

Таким образом, наши исследования подтверждают данные научной литературы о роли герпесвирусных и других оппортунистических и условнопатогенных инфекций, связанных с генетически детерминированным иммунодефицитом, в этиопатогенезе расстройств спектра аутизма у детей с дефицитом фолатного цикла.

Список использованных источников

1. Baffelli, R., Notarangelo, L.D., Imberti, L., et al. (2015), “Diagnosis, Treatment and Long-Term Follow Up of Patients with ADA Deficiency: a Single-Center Experience” *J. Clin. Immunol*, vol. 35(7), pp. 624–637.
2. Binstock, T. (2001), “Intra-monocyte pathogens delineate autism subgroups” *Med. Hypotheses*, vol. 56(4), pp. 523–531.
3. Darton, T.C., Jack, D.L., Johnson, M., et al. (2014), “MBL2 deficiency is associated with higher genomic bacterial loads during meningococemia in young children” *Clin. Microbiol. Infect*, vol. 20(12), pp. 1337–1342.
4. Donati, D., Akhyani, N., Fogdell-Hahn, A., et al. (2003), “Detection of human herpesvirus-6 in mesial temporal lobe epilepsy surgical brain resections” *Neurology*, vol. 61(10), pp. 1405–1411.
5. Engman, M.L., Sundin, M., Miniscalco, C. (2015), “Prenatal acquired cytomegalovirus infection should be considered in children with autism” *Acta Paediatr*, vol. 104(8), pp. 792–795.
6. Fahl, K., Silva, C.A., Pastorino, A.C., et al. (2014) “Autoimmune diseases and auto antibodies in pediatric patients and their first-degree relatives with immunoglobulin A deficiency” *Rev. Bras. Reumatol.* [Epub ahead of print].
7. Gentile, I., Zappulo, E., Bonavolta, R. (2014), “Exposure to Varicella Zoster Virus is higher in children with autism spectrum disorder than in healthy controls. Results from a case-control study” *In Vivo*, vol. 28(4), pp. 627–631.
8. Ghaziuddin, M., Al-Khoury, I., Ghaziuddin, N. “Autistic symptoms following herpes encephalitis” *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry*, vol. 11(3), pp. 142–146.
9. Grose, R.H., Thompson, F.M., Cummins, A.G. (2008), “Deficiency of 6B11+ invariant NK T-cells in celiac disease” *Dig. Dis. Sci*, vol. 53(7), pp. 1846–1851.

10. Hiroshi, H., Seiji, K., Toshihiro, K., Nobuo, K. (2003), “An adult case suspected of recurrent measles encephalitis with psychiatric symptoms” *Seishin Shinkeigaku Zasshi*, vol. 105(10), pp. 1239–1246.
11. Inaoka, M. (2005), “Innate immunity and hypersensitivity syndrome” *Toxicology*. vol. 209(2), pp. 161–163.
12. Kamei, A., Ichinohe, S., Onuma, R., et al. (1997), “Acute disseminated demyelination due to primary human herpesvirus-6 infection” *Eur. J. Pediatr*, vol. 156(9), pp. 709–712.
13. Macerollo, A., Martino, D. (2013), “Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS): An Evolving Concept” *Tremor Other Hyperkinet. Mov. (NY)*, tre-03-167-4158-7.
14. Marques, F., Brito, M.J., Conde, M. (2014), “Autism spectrum disorder secondary to enterovirus encephalitis” , vol. 29(5), pp. 708–714.
15. Monge-Galindo, L., Pérez-Delgado, R., López-Pisón, J. (2010), “Mesial temporal sclerosis in paediatrics: its clinical spectrum. Our experience gained over a 19-year period” *Rev. Neurol*, vol. 50(6), pp. 341–348.
16. Mora, M., Quintero, L., Cardenas, R. (2009) “Association between HSV-2 infection and serum anti-rat brain antibodies in patients with autism” *Invest. Clin.*, vol. 50(3), pp. 315–326.
17. Nicolson, G.L., Gan, R., Nicolson, N.L., Haier J. (2007) “Evidence for Mycoplasma ssp., Chlamydia pneumoniae, and human herpes virus-6 coinfections in the blood of patients with autistic spectrum disorders” *J. Neurosci Res*, vol. 85(5), pp. 1143–1148.
18. Piaścik, M., Rydzewska, G., Pawlik, M., et al. (2007), “Diffuse nodular lymphoid hyperplasia of the gastrointestinal tract in patient with selective immunoglobulin A deficiency and sarcoid-like syndrome – case report” *Adv. Med. Sci*, vol. 52, pp. 296–300.
19. Pinillos-Pisón, R., Llorente-Cereza, M.T., López-Pisón, J. (2009), “Congenital infection by cytomegalovirus. A review of our 18 years' experience of diagnoses” *Rev. Neurol*, vol. 48(7), pp. 349–353.
20. Russo, A.J., Krigsman, A., Jepson, B., Wakefield, A. (2009), “Low serum myeloperoxidase in autistic children with gastrointestinal disease” *Clinical and Experimental Gastroenterology*, vol. 2, pp. 85–94.

21. Singh, V.K., Lin, S.X., Yang, V.C. (1998), “Serological association of measles virus and human herpesvirus-6 with brain autoantibodies in autism” *Clin. Immunol. Immunopathol*, vol. 89(1), pp. 105–108.
22. Strunk, T., Gottschalk, S., Goepel, W. (2003), “Subacute leukoencephalopathy after low-dose intrathecal methotrexate in an adolescent heterozygous for the MTHFR C677T polymorphism” *Med. Pediatr. Oncol*, vol. 40(1), pp. 48–50.
23. Tran, T., Cotlarciuc, I., Yadav, S., et al. (2015), Candidate-gene analysis of white matter hyperintensities on neuroimaging *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. [Epub ahead of print].

References

1. Baffelli, R., Notarangelo, L.D., Imberti, L., et al. (2015), “Diagnosis, Treatment and Long-Term Follow Up of Patients with ADA Deficiency: a Single-Center Experience” *J. Clin. Immunol*, vol. 35(7), pp. 624–637.
2. Binstock, T. (2001), “Intra-monocyte pathogens delineate autism subgroups” *Med. Hypotheses*, vol. 56(4), pp. 523–531.
3. Darton, T.C., Jack, D.L., Johnson, M., et al. (2014), “MBL2 deficiency is associated with higher genomic bacterial loads during meningococemia in young children” *Clin. Microbiol. Infect*, vol. 20(12), pp. 1337–1342.
4. Donati, D., Akhyani, N., Fogdell-Hahn, A., et al. (2003), “Detection of human herpesvirus-6 in mesial temporal lobe epilepsy surgical brain resections” *Neurology*, vol. 61(10), pp. 1405–1411.
5. Engman, M.L., Sundin, M., Miniscalco, C. (2015), “Prenatal acquired cytomegalovirus infection should be considered in children with autism” *Acta Paediatr*, vol. 104(8), pp. 792–795.
6. Fahl, K., Silva, C.A., Pastorino, A.C., et al. (2014) “Autoimmune diseases and auto antibodies in pediatric patients and their first-degree relatives with immunoglobulin A deficiency” *Rev. Bras. Reumatol*. [Epub ahead of print].
7. Gentile, I., Zappulo, E., Bonavolta, R. (2014), “Exposure to Varicella Zoster Virus is higher in children with autism spectrum disorder than in healthy controls. Results from a case-control study” *In Vivo*, vol. 28(4), pp. 627–631.

8. Ghaziuddin, M., Al-Khoury, I., Ghaziuddin, N. "Autistic symptoms following herpes encephalitis" *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry*, vol. 11(3), pp. 142–146.
9. Grose, R.H., Thompson, F.M., Cummins, A.G. (2008), "Deficiency of 6B11+ invariant NK T-cells in celiac disease" *Dig. Dis. Sci*, vol. 53(7), pp. 1846–1851.
10. Hiroshi, H., Seiji, K., Toshihiro, K., Nobuo, K. (2003), "An adult case suspected of recurrent measles encephalitis with psychiatric symptoms" *Seishin Shinkeigaku Zasshi*, vol. 105(10), pp. 1239–1246.
11. Inaoka, M. (2005), "Innate immunity and hypersensitivity syndrome" *Toxicology*. vol. 209(2), pp. 161–163.
12. Kamei, A., Ichinohe, S., Onuma, R., et al. (1997), "Acute disseminated demyelination due to primary human herpesvirus-6 infection" *Eur. J. Pediatr*, vol. 156(9), pp. 709–712.
13. Macerollo, A., Martino, D. (2013), "Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS): An Evolving Concept" *Tremor Other Hyperkinet. Mov. (NY)*, tre-03-167-4158-7.
14. Marques, F., Brito, M.J., Conde, M. (2014), "Autism spectrum disorder secondary to enterovirus encephalitis" , vol. 29(5), pp. 708–714.
15. Monge-Galindo, L., Pérez-Delgado, R., López-Pisón, J. (2010), "Mesial temporal sclerosis in paediatrics: its clinical spectrum. Our experience gained over a 19-year period" *Rev. Neurol*, vol. 50(6), pp. 341–348.
16. Mora, M., Quintero, L., Cardenas, R. (2009) "Association between HSV-2 infection and serum anti-rat brain antibodies in patients with autism" *Invest. Clin.*, vol. 50(3), pp. 315–326.
17. Nicolson, G.L., Gan, R., Nicolson, N.L., Haier J. (2007) "Evidence for Mycoplasma ssp., Chlamydia pneumoniae, and human herpes virus-6 coinfections in the blood of patients with autistic spectrum disorders" *J. Neurosci Res*, vol. 85(5), pp. 1143–1148.

18. Piaścik, M., Rydzewska, G., Pawlik, M., et al. (2007), “Diffuse nodular lymphoid hyperplasia of the gastrointestinal tract in patient with selective immunoglobulin A deficiency and sarcoid-like syndrome – case report” *Adv. Med. Sci*, vol. 52, pp. 296–300.
19. Pinillos-Pisón, R., Llorente-Cereza, M.T., López-Pisón, J. (2009), “Congenital infection by cytomegalovirus. A review of our 18 years' experience of diagnoses” *Rev. Neurol*, vol. 48(7), pp. 349–353.
20. Russo, A.J., Krigsman, A., Jepson, B., Wakefield, A. (2009), “Low serum myeloperoxidase in autistic children with gastrointestinal disease” *Clinical and Experimental Gastroenterology*, vol. 2, pp. 85–94.
21. Singh, V.K., Lin, S.X., Yang, V.C. (1998), “Serological association of measles virus and human herpesvirus-6 with brain autoantibodies in autism” *Clin. Immunol. Immunopathol*, vol. 89(1), pp. 105–108.
22. Strunk, T., Gottschalk, S., Goepel, W. (2003), “Subacute leukoencephalopathy after low-dose intrathecal methotrexate in an adolescent heterozygous for the MTHFR C677T polymorphism” *Med. Pediatr. Oncol*, vol. 40(1), pp. 48–50.
23. Tran, T., Cotlarciuc, I., Yadav, S., et al. (2015), Candidate-gene analysis of white matter hyperintensities on neuroimaging *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. [Epub ahead of print].