



Мальцев Д.В.¹ ✉, Коляденко Н.В.²

¹ Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

² Межрегиональная академия управления персоналом, Киев, Украина

Иммунозависимые механизмы формирования энцефалопатии у детей с расстройствами аутистического спектра

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Мальцев Д.В. – написание черного варианта текста статьи; Коляденко Н.В. – внесение правок и участие в формировании финального варианта текста статьи.

Подана: 22.09.2022

Принята: 12.12.2022

Контакты: dmaltsev@ukr.net

Резюме

В представленном научном обзоре публикаций из наукометрической базы PubMed обсуждены современные доказательства ассоциации расстройств аутистического спектра у детей с генетическим дефицитом фолатного цикла. Рассмотрена доказательная база оксидативного стресса, иммунной дисфункции и связанной с этим иммунной дисрегуляции, инфекционного, аутоиммунного, аллергического и иммуновоспалительного синдромов в контексте иммунозависимых механизмов поражения ЦНС у детей с расстройствами аутистического спектра. Отдельный раздел статьи посвящен результатам применения противовоспалительных, иммуномодулирующих и иммунотерапевтических вмешательств у детей с аутизмом. В конце статьи намечены наиболее приоритетные направления дальнейших клинических испытаний в области нейроиммунологии расстройств аутистического спектра у детей. Статья будет полезна детским психиатрам, детским неврологам, клиническим иммунологам, медицинским генетикам, педиатрам и семейным врачам, которые задействованы в оказании медицинской помощи детям с аутизмом.

Ключевые слова: иммунодефицит, инфекции, аутоиммунитет, аллергия, иммунное воспаление, иммунотерапия

Maltsev D.¹ ✉, Kolyadenko N.²

¹ Research Institute of Experimental and Clinical Medicine of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Interregional Academy of Personnel Management, Kyiv, Ukraine

Immune-Dependent Mechanisms of Encephalopathy in Children with Autism Spectrum Disorders

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Maltsev D. – text drafting; Kolyadenko N. – editing and participating in final text writing.

Submitted: 22.09.2022

Accepted: 12.12.2022

Contacts: dmaltsev@ukr.net

Abstract

In the presented scientific review of publications from the PubMed scientometric database, modern evidence of the association of autism spectrum disorders in children with a genetic folate cycle deficiency is discussed. The evidence base of oxidative stress, immune dysfunction and associated immune dysregulation, infectious, autoimmune, and allergic and immunoinflammatory syndromes in the context of immune-dependent mechanisms of CNS damage in children with autism spectrum disorders is considered. A separate section of the article is devoted to the results of the use of anti-inflammatory, immunomodulatory and immunotherapeutic interventions in children with autism. At the end of the article, the most priority areas for further clinical trials in the field of neuroimmunology of autism spectrum disorders in children are outlined. The article will be useful to pediatric psychiatrists, pediatric neurologists, clinical immunologists, medical geneticists, pediatricians and family practitioners involved in providing medical care to children with autism.

Keywords: immunodeficiency, infections, autoimmunity, allergy, immune inflammation, immunotherapy

■ АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Сохранение психического здоровья детей является приоритетной задачей современной медицины. Распространенной и тяжелой психиатрической патологией в детской популяции являются так называемые расстройства аутистического спектра (РАС), частота которых стремительно растет в течение последних десятилетий. По данным систематического обзора Hughes H.K., Ко Е.М. с соавт. (2018) по проблеме РАС, в США за период с 1972 по 2014 г. частота зарегистрированных случаев указанной нейropsychиатрической патологии выросла с 1 случая на 10 000 человек (0,01%) до 1 случая на 57 детей (2%), т. е. в 200 раз, что нельзя объяснить только повышением качества обнаружения этой патологии современной медициной [1]. Впрочем, частота РАС широко варьирует в разных странах и географических зонах, достигая мирового уровня 1 случай на 160 детей современной популяции.

Вышеуказанное обуславливает актуальность проблемы и обосновывает крайнюю необходимость разработки эффективных методов лечения и профилактики данного психического недуга, что является недостижимой целью без понимания этиологии и патогенеза болезни, которые до сих пор остаются недостаточно выясненными. Тем не менее последние достижения в области иммуногенетики, нейроиммунологии и иммунопсихиатрии по крайней мере частично проливают свет на механизмы развития энцефалопатии у детей с РАС, что позволяет со сдержанным оптимизмом смотреть на перспективу преодоления этой тяжелой патологии психики детского возраста в обозримом будущем.

■ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РАС И КОМОРБИДНАЯ НЕЙРОПСИХИАТРИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ

Как известно, согласно ICD-11 (The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), вступившей в действие с 01.01.2022 г., РАС – это группа гетерогенных нейропсихиатрических нарушений, которые являются переменными по фенотипу и клинически характеризуются дефицитом социальных взаимодействий, нарушением коммуникации и сужением круга интересов. При этом интеллектуальные нарушения и расстройства развития речи рассматриваются как сопутствующая патология, являющаяся важным прогностическим фактором в выборе коррекционных программ обучения и реабилитации.

Существуют 3 группы научных концепций, которые объясняют развитие РАС у детей: биологические, социальные и психологические, причем с каждым годом накапливается все больше доказательств именно биологического подхода к пониманию механизма развития указанной психиатрической патологии, поэтому биологическая концепция является преобладающей в современной теории РАС. В связи с этим в данной работе проблема РАС будет рассмотрена в контексте биологической концепции, которая имеет наибольшую и стремительно расширяющуюся текущую доказательную базу.

Клинический фенотип детей с РАС сложный и многокомпонентный. Различают коровые психиатрические симптомы (от англ. core – ядро), которые представляют собой суть самого РАС, и так называемую коморбидную патологию, проявления которой не имеют прямого отношения именно к РАС, однако часто сочетаются с аутистическими симптомами, расширяя и видоизменяя фенотип ребенка. К коровым симптомам РАС относят нарушение коммуникаций, уменьшение социальной интерференции и сужение круга жизненных интересов. В МКБ-11 стереотипии удалены из фенотипа РАС. В сочетании с коровыми симптомами могут регистрироваться клинические проявления разнообразной коморбидной патологии. Так, по меньшей мере в 20% случаев с фенотипом РАС ассоциированы проявления синдрома дефицита внимания и гиперактивности. Еще в 10% случаев у детей с РАС дополнительно отмечается эпилептический синдром или по крайней мере эпилептиформная активность на ЭЭГ. По разным данным, в 1–50% случаев при РАС развиваются гиперкинезы в виде тиков, а в 8–28% случаев – обсессивно-компульсивный синдром. Кроме этого, в 6–17% случаев у детей с РАС отмечаются разные расстройства пищевого поведения [2]. Разделение симптомов на морбидные и коморбидные является традиционным, на данный момент не проведено контролируемых исследований, которые доказали бы первичность или вторичность тех или иных психиатрических синдромов у детей.

Индивидуальные комбинации коровых и коморбидных нейropsychиатрических симптомов создают уникальную клиническую картину болезни в каждом конкретном случае, что вызывает известные трудности в диагностике и требует персонализированного подхода к ведению пациента.

■ ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИИИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА ФОЛАТНОГО ЦИКЛА И РАС

Одним из важных достижений в психиатрии последних лет является выявление ассоциации генетического дефицита фолатного цикла (ГДФЦ), а именно MTHFR C677T, и РАС у детей, на что указывают результаты 5 метаанализов рандомизированных контролируемых клинических исследований с 2013 по 2021 г. [3–7]. Кроме того, результаты 2 метаанализов свидетельствуют об ассоциации РАС с другой патогенной полиморфной заменой нуклеотидов в гене фолатного цикла – MTHFR 1298A>C [6, 7]. Данные одного метаанализа показали связь РАС с MTRR A66G [4]. Результаты контролируемого клинического исследования Haghiri R. и соавт. с участием 103 детей с РАС и 130 здоровых детей продемонстрировали тесную ассоциацию MTR A2756G и РАС. Продemonстрировано увеличение риска развития РАС в 1,6 раза у носителей MTR A2756G [8].

Таким образом, все 4 основных полиморфных варианта генов ферментов фолатного цикла ассоциированы с РАС у детей, однако текущая доказательная база такой ассоциации больше у MTHFR C677T и MTHFR A1298C и меньше у MTR A2756G и MTRR A66G (рис. 1).

■ ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС ПРИ РАС

Биохимические расстройства, включая цитотоксичность гомоцистеина, равно как и нарушение механизмов генной цензуры путем метилирования ДНК, индуцированные ГДФЦ, как полагают, приводят к развитию состояния персистирующего

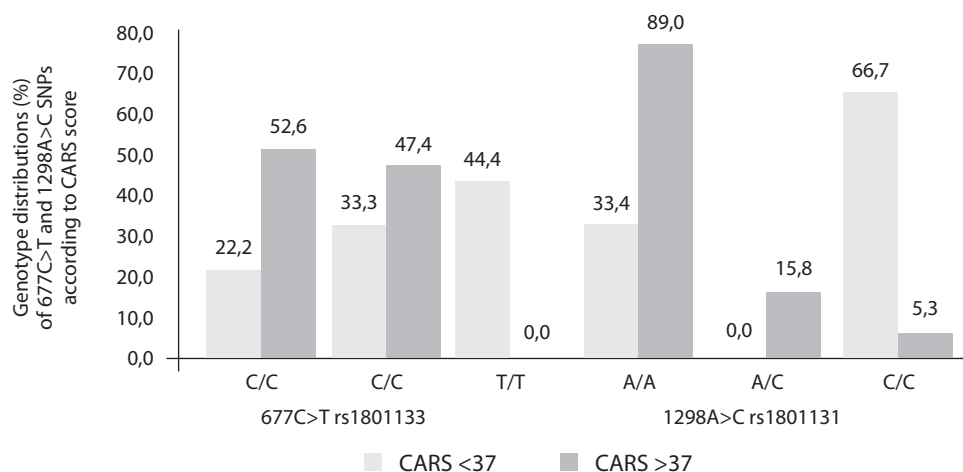


Рис. 1. Распределение 677C>T rs1801133 и 1298A>C rs1801131 SNPs в случаях CARS (childhood autism rating scale) < 37 и ≥ 37 [7]

Fig. 1. Distribution of 677C>T rs1801133 and 1298A>C rs1801131 SNPs in CARS (Childhood Autism Rating Scale) < 37 and ≥ 37 [7]

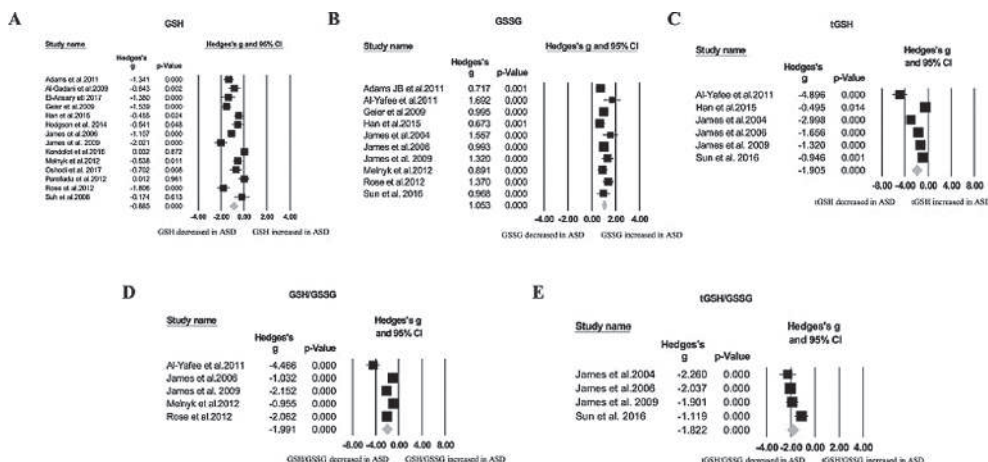


Рис. 2. Forest plots эффектов расстройств обмена глутатиона при PAC, показывающий ассоциацию GSH (A), GSSG (B), tGSH (C), GSH/GSSG (D), tGSH/GSSG (E) и PAC [9]
Fig. 2. Forest plots of metabolic disturbances of glutathione in ASD showing GSS (A), GSSG (B), TGSH (C), GSH/GSSG (D), TGSH/GSSG (E) and ASD association [9]

оксидативного стресса в организме человека, на что указывают результаты по крайней мере 2 метаанализов рандомизированных контролируемых клинических исследований [9, 10]. Так, результаты метаанализа Chen L. с соавт., охватывающего 87 исследований при участии 4 928 детей с PAC и 4 181 здорового ребенка, продемонстрировали, что при PAC по сравнению со здоровыми лицами повышена сывороточная концентрация таких прооксидантных агентов, как окисленный глутатион (GSSG), малоновый диальдегид, гомоцистеин, S-аденозилгомоцистеин, оксид азота и медь, и, наоборот, достоверно снижена концентрация в сыворотке крови известных антиоксидантов – глутатиона (GSH), тотального глутатиона (tgsh), метионина, цистеина, витаминов B9, D, B12, E и кальция, а также снижен уровень таких показателей оценки антиоксидантной системы организма человека, как GSH/GSSG, tgsh/GSSG и S-аденозилметионин/S-аденозилгомоцистеин (рис. 2) [9].

■ СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ PAC

Как полагают, ГДФЦ-индуцированные биохимические нарушения и связанный с этим оксидативный стресс нарушают функционирование иммунной системы у детей с PAC.

Накоплены доказательства, что иммунная система играет важную роль в развитии головного мозга человека, участвуя в регуляции пролиферации нейронов и формировании синапсов, а также влияя на процессы нейропластичности, поэтому нарушение ее функционирования может иметь важное значение в формировании энцефалопатии у детей с PAC.

Имеются косвенные признаки скомпрометированности иммунной системы у детей с PAC, в том числе аномально большая частота врожденной цитомегаловирусной инфекции, высокая микробная нагрузка на организм, частые эпизоды инфекций и

приема антибиотиков и развитие фенотипа РАС после нейроинфекционных эпизодов [1]. У детей с РАС описаны неклассифицированная гипогаммаглобулинемия и дефициты NK-клеток, CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов, CD4+ Т-хелперов, миелопероксидазы нейтрофилов, молекулы IgA, субклассов IgG, компонента комплемента C4b, специфических антител и специфических Т-лимфоцитов к отдельным инфекционным агентам [11–15]. Аутистические черты описаны при таких первичных иммунодефицитах, как общий вариабельный иммунодефицит [16], дефицит молекул адгезии II типа [17], атаксия-телеангиэктазия [18], синдром Ди Джорджи [19], каналопатия CaV1.2 [20] и гипер-IgE-синдром [21].

Результаты популяционного национального исследования Isung J. с соавт. с участием 8 378 пациентов показали, что гуморальные иммунодефициты (общий вариабельный иммунодефицит, избирательный дефицит субклассов IgG и дефицит специфических антител) ассоциированы с повышенным риском любого психического расстройства (adjusted odds ratio [AOR] = 1,91; 95% CI = 1,81–2,01), причем наиболее тесной из других психических болезней оказалась ассоциация именно с РАС у детей (AOR = 2,99; 95% CI = 2,42–3,70) [22].

Данные по крайней мере 3 систематических обзоров рандомизированных контролируемых клинических исследований указывают на тесную вовлеченность нарушений в работе иммунной системы в патогенез РАС у детей [1, 23, 24]. Как отмечают Hughes H.K. с соавт. в недавнем систематическом обзоре, посвященном феномену нарушения работы иммунной системы у детей с РАС, в таких случаях отмечается aberrантный цитокиновый профиль, отклонения в абсолютном и относительном количестве иммунокомпетентных клеток и их субпопуляций, признаки нейровоспаления, нарушения работы системы адаптивного и врожденного иммунитета и признаки аутоиммунитета [23].

В экспериментальных и клинических исследованиях уже сообщали о различных нарушениях иммунного статуса у пациентов как с верифицированным ГДФЦ, так и с дефицитом фолиевой кислоты [25–29]. Bhatnagar N. и соавт. описали даже панцитопению при тяжелом фолатном дефиците [30].

Все эти данные позволяют предположить наличие иммунодефицита и связанной с этим иммунной дисрегуляции у детей с РАС, ассоциированных с ГДФЦ. Установлено, что у детей с РАС развиваются инфекционный, аутоиммунный, аллергический, иммуновоспалительный и онкологический иммунозависимые синдромы чаще, чем у здоровых сверстников.

■ ИНФЕКЦИОННЫЙ СИНДРОМ ПРИ РАС

Наличие иммунной дисфункции предполагает снижение резистентности организма хозяина к микробным факторам. Накоплены сообщения о развитии оппортунистических и условно-патогенных инфекций у детей с РАС, которые можно объяснить поражением иммунной системы индуцированным ГДФЦ. Первоначально сообщали о развитии фенотипа РАС у людей после перенесенных герпесвирусных энцефалитов. Позже Binstock T. указал на избирательным образом сниженную иммунорезистентность у детей с РАС, выделив подгруппу пациентов с интрамонокитарными инфекционными патогенами – вирусом кори, цитомегаловирусом, вирусом герпеса 6-го типа и *Yersinia enterocolitica* – с угнетением гемопоэза, нарушением периферического иммунитета, повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и

проявлениями демиелинизации в белом веществе полушарий большого мозга, которые развиваются на разных этапах онтогенеза и связаны с проявлениями антимиелоинового аутоиммунитета [31]. Nicolson G.L. с соавт. в контролируемом клиническом исследовании с помощью ПЦР крови показали аномально частое выявление микоплазмы пневмонии, хламидии пневмонии и вируса герпеса 6-го типа у детей с РАС по сравнению со здоровыми людьми [32]. Sakamoto A. с соавт. было обнаружено, что врожденная CMV-инфекция с поражением ЦНС у детей с РАС встречается, вероятно, чаще (7,4%), чем в общей популяции (0,31% случаев) ($p = 0,004$). CMV идентифицировали с помощью *real-time* ПЦР сухих образцов крови новорожденного и образцов пуповинной крови, полученных сразу после родов [33]. Valayi S. с соавт. продемонстрировали, что специфические IgM к EBV в сыворотке крови детей с РАС встречаются чаще, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$) [34]. Jyonouchi H. с соавт. показали связь РАС с дефицитом специфических антиполисахаридных антител, что может объяснить склонность к развитию хронической стрептококковой инфекции у таких детей [34]. Hughes H.K., Ashwood P. установили, что сероположительность к *Candida albicans* у детей с РАС встречается в 36,5%, тогда как у здоровых детей – только в 14,3% случаев ($OR = 3,45$; 95% CI = 1,0409–11,4650; $p = 0,041$). Показана ассоциация сероположительности к кандиде с клиническими проявлениями гастроинтестинальной дисфункции у детей с РАС [36]. Nayeri T. с соавт. провели метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований, продемонстрировав ассоциацию РАС с токсоплазмозом с увеличением риска развития РАС у ребенка в 1,93 раза по сравнению с неинфицированными лицами (95% CI = 1,01–3,66) [37]. Kuhn M. с соавт. сообщили о клинических случаях сочетания хронического активного боррелиоза и РАС у детей и уменьшении проявлений РАС при длительной терапии ампициллином и азитромицином по поводу боррелиоза [38].

Все эти данные позволяют говорить о специфическом микробном спектре у детей с РАС.

■ АУТОИММУННЫЙ СИНДРОМ ПРИ РАС

Особую роль в патогенезе энцефалопатии у детей с РАС отводят аутоиммунным механизмам, развивающимся вследствие нарушения иммунных реакций по поддержанию толерантности к антигенам собственного организма.

Результаты контролируемых клинических исследований указывают на аномальное выявление у пациентов с РАС аутоантител к нейронам ЦНС, валидированных как маркеры аутоиммунных энцефалитов, которые не отмечаются у здоровых детей [39–41]. Так, Rout U. K. с соавт. обнаружили аутоантитела к аутоантигену GAD65 (GADA) среди детей с аутизмом в 15% случаев ($n = 20$), синдромом дефицита внимания и гиперактивности – в 27% случаев ($n = 15$) и ни у одного здорового ребенка группы контроля ($n = 14$). Эти аутоантитела являются маркером аутоиммунного анти-GAD65 лимбического энцефалита, приводящего к развитию нарушений психики у детей и взрослых, однако корреляция между титром аутоантител и тяжестью клинических синдромов до сих пор не была предметом научных исследований [39]. Результаты контролируемых клинических исследований показывают наличие у детей с РАС аутоантител к транспортеру фолиевой кислоты в гематоэнцефалическом барьере [40] и аутоантигенам таламуса и гипоталамуса [41], которые не отмечаются у здоровых детей групп контроля.

Продemonстрирована клиническая значимость антимозговых аутоантител при РАС. Перенос сыворотки крови от детей с РАС в организм животных приводил к развитию у последних расстройств поведения, подобных РАС [42, 43]. Так, продемонстрировано, что после введения аутоантител из сыворотки крови детей с РАС у макак-резус развиваются специфические поведенческие нарушения, напоминающие РАС у людей [43].

Показаны 4 пути миграции антимозговых аутоантител из сыворотки крови в ЦНС – обонятельный нерв, хориоидальные сплетения желудочков, тесные соединения между клетками в ГЭБ и эндотелий церебральных сосудов путем Fc-зависимого транспорта (рис. 3) [44].

Открыты молекулярные механизмы повреждения ткани ЦНС антимозговыми аутоантителами, отмечающиеся у детей с РАС. Описаны как специфические стимуляционные и тормозные воздействия аутоантител на рецепторы к нейромедиаторам на поверхности нейронов, что обуславливает клинически значимый функциональный дисбаланс в процессах нейротрансмиссии, так и иммунные реакции

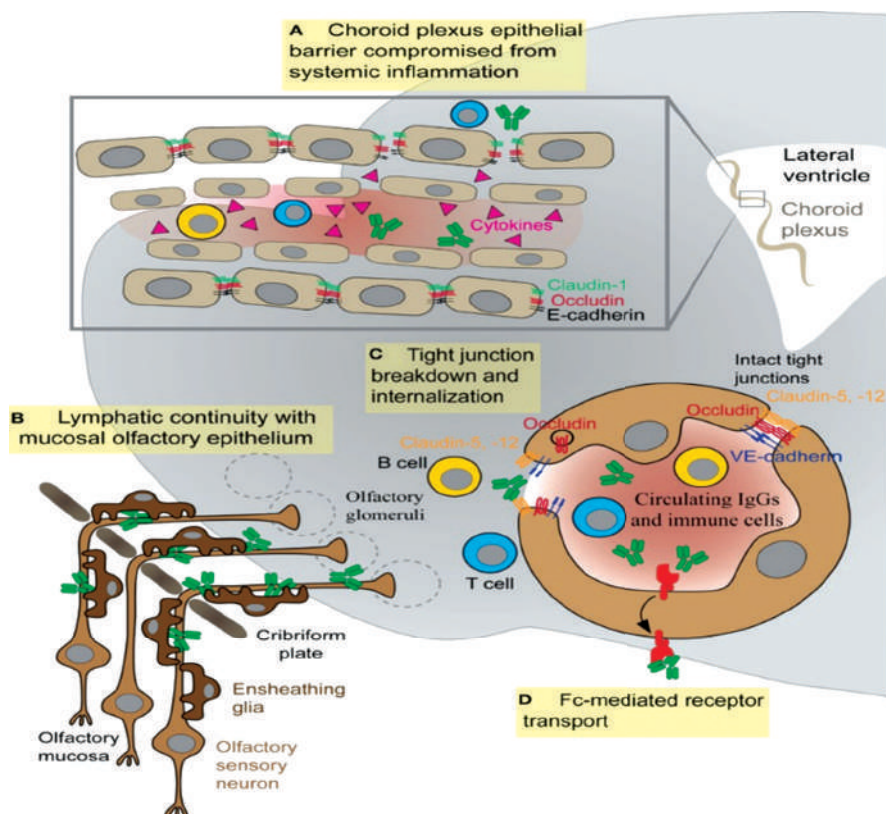


Рис. 3. Принципиальная схема миграции в ЦНС антимозговых аутоантител из сыворотки крови у детей с РАС [44]

Fig. 3. Principal scheme of migration of anti-brain autoantibodies from blood serum into CNS in children with ASD [44]

антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности с участием естественных киллеров и макрофагов. Эти аутоиммунные антицеребральные реакции приводят к развитию специфической энцефалопатии, для которой характерны дезинтегративные процессы психической деятельности, клинически проявляющиеся в виде симптомов PAC (рис. 4) [45].

Описано развитие проявлений PAC после аутоиммунного лимбического энцефалита у детей и достижение клинического улучшения при лечении аутоиммунной болезни ЦНС [45–48]. Так, González-Toro M.C. с соавт. сообщили о 2 случаях аутоиммунного анти-NMDA-рецепторного лимбического энцефалита у детей, клинические проявления которого соответствовали симптомам PAC [47].

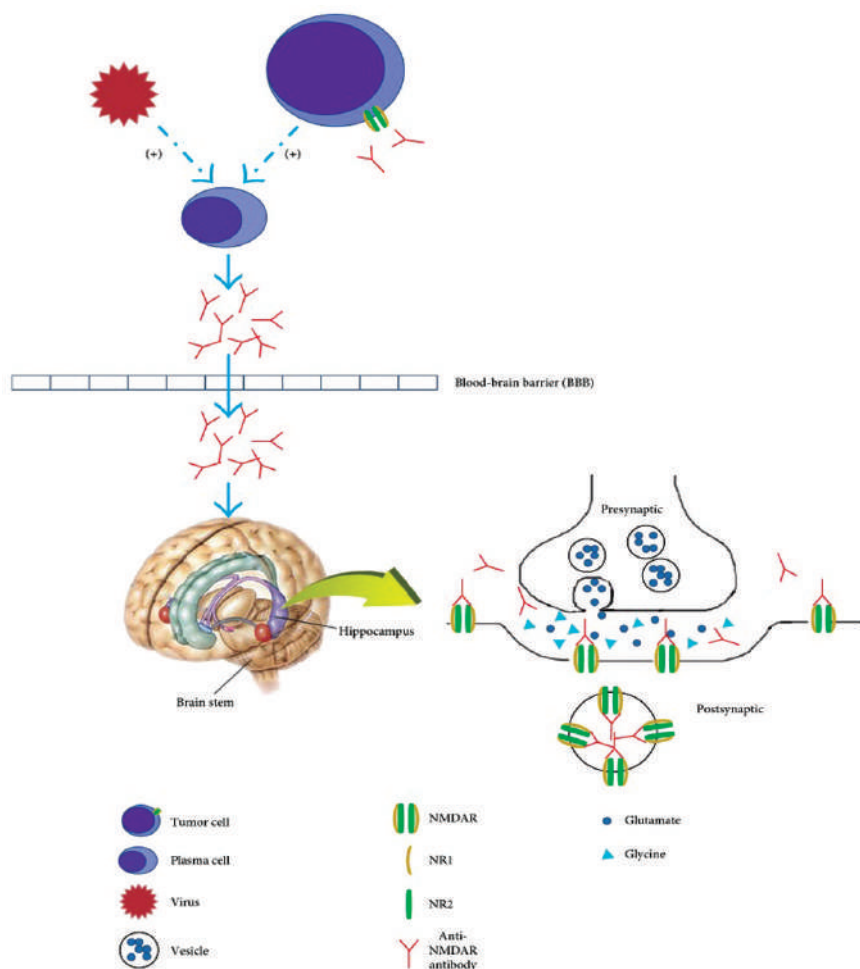


Рис. 4. Принципиальная схема повреждения ЦНС при аутоиммунном анти-NMDA-рецепторном лимбическом энцефалите у людей [45]

Fig. 4. Fundamental scheme of CNS damage in autoimmune anti-NMDA-receptor limbic encephalitis in humans [45]

Результаты систематического обзора и метаанализа рандомизированных контролируемых клинических исследований Wu S. и соавт. указывают, что положительный семейный анамнез аутоиммунных болезней ассоциирован с достоверным возрастанием риска возникновения случаев РАС у детей в семье [49].

При РАС продемонстрировали клиническую эффективность несколько препаратов с противовоспалительным и иммуномодулирующим действием (в/в иммуноглобулин, ритуксимаб, инфликсимаб и др.), механизмы положительного воздействия которых связывают именно с ингибированием антинейронального аутоиммунитета и связанного с этим интрацеребрального воспаления, лежащего в основе энцефалопатии у детей с РАС.

При РАС описан и антимиелиновый аутоиммунитет. Так, Vojdani A. с соавт. показали, что у детей с РАС пептиды *Chlamydia pneumoniae*, М-протеин стрептококков и бутирофиллин молока вызывают продукцию неполноценных специфических антител с перекрестной реактивностью, способных распознавать не только микробные и пищевые антигены, но и некоторые молекулы нервной ткани, в частности основной белок миелина, миелинассоциированный гликопротеин, миелиновый олигодендроцитарный протеин, белки нейрофиламентов и тубулина [50].

Отдельным субтипом РАС по аутоиммунному механизму возникновения церебрального поражения является так называемый материнско-фетальный иммунный конфликт, в связи с которым головной мозг плода повреждается антенатально аллогенными антицеребральными аутоантителами матери, мигрирующими в организм ребенка через фетоплацентарный барьер [51].

■ АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПРИ РАС

Большое популяционное клиническое исследование с участием 199 520 детей, проведенное Xu G. с соавт. (2019), показало, что пищевая аллергия, респираторная аллергия и кожная аллергия встречались у детей с РАС в 11,25; 18,73 и 16,81% случаев соответственно, тогда как у психически здоровых детей такие расстройства регистрировались реже (4,25; 12,08 и 9,84% соответственно). Отношение шансов у детей с РАС по разным видам аллергии было следующим: пищевой аллергии – $OR = 2,29$; 95% CI 95% = 1,87–2,81; респираторной аллергии – $OR = 1,28$; 95% CI 95% = 1,10–1,50 и кожной аллергии – $OR = 1,50$; 95% CI 95% = 1,28–1,77 [52].

Theoharides T. C. с соавт. по результатам систематического обзора предложили научную концепцию механизмов вовлечения аллергии в патогенез энцефалопатии при РАС. Установлено, что тучные клетки находятся в гиперактивированном состоянии у детей с РАС из-за наличия атопии. Активированные мастоциты обнаружены в периваскулярных пространствах таламуса и гипоталамуса головного мозга пациентов с РАС. Эти клетки путем выделения гистамина и секреции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1-бета, ИЛ-6, ИЛ-17, ФНО-альфа) повышают проницаемость ГЭБ и вызывают интрацеребральное воспаление с активацией Th17, что нарушает формирование нейрональных сетей в ЦНС, вызывая развитие энцефалопатии с клинической картиной РАС (рис. 5) [53].

■ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПРИ РАС

Доказательства развития персистирующей системной воспалительной реакции, связанной с иммунной дисрегуляцией, у детей с РАС основываются на результатах

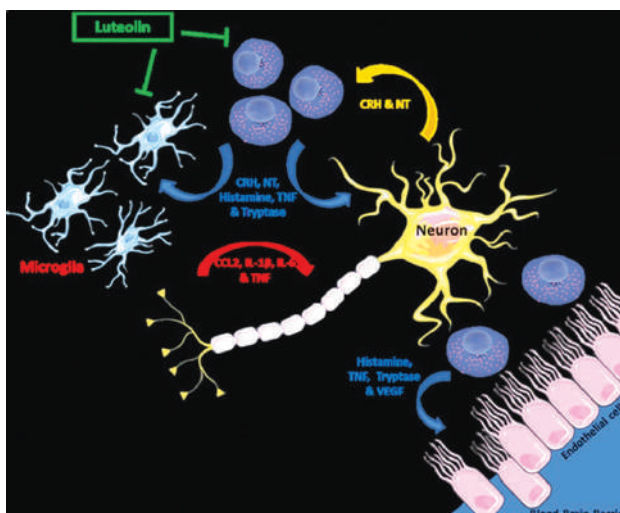


Рис. 5. Принципиальная схема вовлечения атопического аллергического механизма в патогенез энцефалопатии при РАС у детей: CRH – кортикотропинвысвобождающий гормон; IL – интерлейкин; NT – нейротензин; TNF – фактор некроза опухоли альфа; VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста; CCL2 – С-С мотивный лиганд 2 или моноцитарный хемоаттрактивный белок 1 [53]
Fig. 5. Fundamental scheme of atopic allergic mechanism involvement in the pathogenesis of encephalopathy in children with ASD: CRH – corticotropin-releasing hormone; IL – interleukin; NT – nerotenzine; TNF – tumor necrosis factor alpha; vegf - vascular endothelial factor of growth, ccl2 – c – C-motive ligand 2 or monocytic chemoattractive protein 1 [53]

2 метаанализов рандомизированных контролируемых клинических исследований [54, 55]. Так, данные метаанализа Saghazadeh A. с соавт., охватывающего 38 исследований с участием 2 487 детей, показывают достоверное повышение сывороточных концентраций фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), ИФН-гамма, ИЛ-1-бета и ИЛ-6 у детей с РАС по сравнению со здоровыми лицами [55]. Juonouchi H. с соавт. предложили выделить иммуновоспалительный механизм как отдельное звено патогенеза энцефалопатии при РАС, а также отдельную subgroupу детей с РАС, у которых преобладает именно иммуновоспалительный путь церебрального повреждения [56].

■ ИММУНОЗАВИСИМЫЕ ЛЕЧЕБНЫЕ ПОДХОДЫ ПРИ РАС

РАС сейчас считается неизлечимым состоянием ввиду отсутствия надлежащих доказательств эффективности лекарственных средств при этой патологии. Учитывая вышеприведенные данные, до сих пор неоднократно предпринимались попытки терапевтических вмешательств в биохимические и связанные с этим иммунозависимые механизмы формирования энцефалопатии у детей с РАС для нормализации психического статуса пациентов.

Диетотерапия на протяжении нескольких десятилетий является одним из основных направлений клинических исследований при РАС. Согласно концепции функциональной оси «микробиота – кишечник – мозг» предполагается, что устранение ряда пищевых аллергенов может уменьшить интенсивность интраинтестинального

и связанных с этим системного и интрацеребрального воспаления у детей с РАС, улучшая тем самым психический статус ребенка. Систематический обзор 2014 г. по ограничительной диете при аутизме рекомендует применять элиминационную безглютеновую и безказеиновую диету только при лабораторно подтвержденной целиакии и аллергии на казеин коровьего молока в целях улучшения работы кишечника и оптимизации общего нутритивного статуса ребенка. Однако не было продемонстрировано прямого эффекта диеты на состояние психики у детей с РАС [57]. Тем не менее результаты недавнего метаанализа указывают на очевидную пользу от рутинного применения безглютеновой и безказеиновой диеты у детей с РАС, состоящую в уменьшении не только гастроинтестинальных симптомов, но и коровых и коморбидных психических проявлений [58].

Еще одним перспективным путем уменьшения интраинтестинального воспаления у детей с РАС считается нормализация кишечного микробиома. Систематический обзор результатов 8 контролируемых клинических исследований, проведенный Ng Q.X. с соавт. в 2019 г., показал небольшое улучшение со стороны некоторых симптомов РАС при изолированном применении пре-/пробиотиков и более существенную положительную динамику со стороны психиатрических проявлений при комбинации пре-/пробиотической терапии и элиминационной безглютеновой/безказеиновой диеты [59]. Аналогичное усиление терапевтического воздействия пре-/пробиотиков у детей с РАС по отношению к коровым и коморбидным психиатрическим синдромам продемонстрировано при сочетании с иммунным экстрактом молозива в недавнем двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном клиническом исследовании [60]. Результаты открытого клинического исследования, проведенного Kang D.W. с соавт., продемонстрировали уменьшение не только проявлений гастроинтестинальной дисфункции (поносы, запоры, вздутия, боли в животе), но и симптомов РАС у детей, получивших кишечный микробный трансфер после двухнедельного курса антибиотикотерапии, что обосновывает проведение дальнейших исследований в данном направлении [61].

Средства специфической биохимической коррекции при ГДФЦ, как считают, могут обеспечить снижение выраженности метаболической иммуносупрессии и иммунной дисрегуляции и связанных с этим иммунозависимых механизмов поражения головного мозга у детей с РАС, уменьшив тем самым проявления коровых и коморбидных психиатрических синдромов. В 2018 г. Li Y. J. с соавт. провели систематический обзор результатов рандомизированных контролируемых клинических исследований по коррекции микронутритивных нарушений у детей с РАС. Результаты 7 таких исследований указали, что супплементация препаратами витамина B6 неэффективна в коррекции РАС у детей. Данные 2 других исследований показали, что применение метильных форм витамина B12 приводит к некоторому улучшению со стороны показателей психического статуса у детей с РАС. Результаты 3 исследований по применению препаратов витамина D3 свидетельствовали о недостаточной эффективности этого подхода к коррекции психических расстройств у детей с РАС. Данные еще одного исследования показали пользу от назначения фолиевой кислоты при РАС у детей [62]. Результаты недавних метаанализов и систематических обзоров показали очевидную пользу от применения метилкобаламина в дозе 64,5–5 мг/кг [63] и d-, l-лейковорина в дозе от 0,5–1,0 до 6,0–9,0 мг/кг/сут [64] у детей с РАС, что укрепляет позиции биохимической терапии.

Поскольку в основе иммунозависимых механизмов поражения головного мозга у детей с РАС лежит воспаление, неоднократно предпринимались попытки апробации различных противовоспалительных препаратов для достижения эффекта нейропротекции с улучшением психического статуса пациента за счет купирования системного и интрацеребрального воспаления. Как отмечают Marchezan J. с соавт. (2018) в систематическом обзоре, посвященном анализу ограниченной доказательной базы клинических исследований противовоспалительных средств при РАС, все апробированные препараты можно разделить на 2 группы: а) средства с первичным противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, куда относятся сульфорафан, целекоксиб, леналидомид, пентоксифиллин, спиронолактон, лютеолин флавоноидов, кортикостероиды, пероральный и в/в иммуноглобулин, клеточная терапия, диализованный экстракт лимфоцитов крови, миноциклин и пиоглитазон; б) другие препараты, назначаемые по неиммунологическим показаниям и оказывающие иммуномодулирующие свойства, не связанные с основным механизмом действия, в частности рисперидон, витамин D, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, гинкго билоба, L-карнозин, N-ацетилцистеин, а также для восстановления кишечной микрофлоры [65]. Недавно проведено клиническое контролируемое испытание инфликсимаба (моноклонального антитела к ФНО-альфа) у детей с РАС, ассоциированными с ГДФЦ, у которых отмечалась повышенная сывороточная концентрация ФНО-альфа. Показано, что инфликсимаб путем нормализации сывороточной концентрации ФНО-альфа приводит к уменьшению выраженности гиперактивности и гипербозбудимости, стереотипного поведения, но не зрительного контакта и речи, а также способствует уменьшению выраженности симптомов PANDAS, кишечной дисфункции и эпилептиформной активности на ЭЭГ [66].

После накопления доказательств вовлеченности аутоиммунных механизмов в развитие поражения головного мозга у детей с РАС проведен ряд клинических исследований по изучению эффективности и безопасности методов лечения, направленных на подавление антицеребрального аутоиммунитета. Так, в контролируемом клиническом исследовании показана способность ритуксимаба (препарата моноклональных антител к молекуле CD20 В-лимфоцитов) уменьшать проявления РАС по всем показателям шкалы ABC у детей с ГДФЦ, у которых отмечаются серологические, нейровизуализационные и нейрофизиологические признаки аутоиммунного лимбического энцефалита [67]. Одним из наиболее перспективных препаратов, способных эффективно подавить антицеребральный аутоиммунитет у детей с РАС, считается нормальный в/в иммуноглобулин человека. Результаты проведенных клинических исследований в области иммуноглобулинотерапии РАС сейчас обобщены в данных систематического обзора и метаанализа клинических исследований, подготовленных Rossignol D. A., Frye R. E. в 2021 г. Проанализировано 27 соответствующих исследований, из них 4 проспективных контролируемых (1 двойное слепое плацебоконтролируемое), 6 проспективных неконтролируемых, 2 ретроспективных контролируемых и 15 ретроспективных неконтролируемых). Общий клинический результат апробации препаратов нормального в/в иммуноглобулина человека, по данным указанного метаанализа, заключается в улучшении как коровых, так и коморбидных синдромов, в частности со стороны общения, гипербозбудимости, гиперактивности, познания, внимания, социального взаимодействия, зрительного контакта, эхолалии, речи, реакции на команды, сонливости, пониженной активности, а

в некоторых случаях – и в полном устранении симптомов РАС [68]. Положительный клинический эффект в/в иммуноглобулина при РАС связывают с иммунозаместительными, иммуномодулирующими, противовоспалительными и антимикробными эффектами препарата, позволяющими достичь эффекта нейропротекции за счет снижения интенсивности интрацеребрального воспаления, связанного с реализацией аутоиммунитета против аутоантигенов головного мозга. В частности, Melamed I.R. с соавт., исследовав эффективность 10-месячной высокодозовой в/в иммуноглобулинотерапии у детей с РАС, продемонстрировали улучшение показателей состояния психики по шкалам Children's Communication Checklist, Social Responsiveness Scale, Aberrant Behavior Checklist, Clinical Global Impressions-Severity and -Improvement и Autism Diagnostic Observation Schedule, характеризующих выраженность как коровых, так и коморбидных психиатрических синдромов, что коррелировало с нормализацией биомаркеров воспаления и иммунной дисрегуляции, таких как CD154, toll-like receptor-4, количество В-клеток памяти, экспрессия FOXP3 и интенсивность стимуляции лимфоцитов [69].

■ ПРИОРИТЕТНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Целью данного научного обзора является освещение последних достижений в области иммуногенетики и нейроиммунологии РАС у детей. Накопленная доказательная база свидетельствует о том, что ГДФЦ-индуцированная иммунная дисфункция и связанные с этим иммунозависимые механизмы являются важными компонентами путей поражения головного мозга у детей с РАС, ассоциированными с ГДФЦ, с формированием как коровых, так и коморбидных психиатрических синдромов. Полученные данные могут быть фундаментом для проведения дальнейших клинических испытаний в области иммуногенетики и нейроиммунологии РАС, результаты которых могут предоставить медицине действенные диагностические и терапевтические алгоритмы ведения пациентов с РАС, ассоциированными с ГДФЦ. Последующие клинические исследования должны быть сосредоточены на уточнении и расширении современных представлений о вовлечении иммунной системы в патогенез РАС у людей. Не хватает систематизации накопленных данных и формулировки единой научной концепции сценария патологических событий, начиная с наличия патогенных полиморфных замен нуклеотидов в генах энзимов цикла фолиевой кислоты и заканчивая клиническими проявлениями РАС у ребенка. Необходимо уточнение данных о ключевых биохимических нарушениях и проявлениях оксидативного стресса, механизмах индукции иммуносупрессии, срыва иммунной толерантности к церебральным аутоантигенам, нарушения регуляции системного и интрацеребрального воспаления, развития иммунозависимых путей повреждения нейрогенеза и процессов синаптической пластичности у детей с РАС, ассоциированных с ГДФЦ. Подобные систематизация и обобщение не только предоставили бы стройную систему теоретических знаний относительно иммунозависимых механизмов патогенеза энцефалопатии при РАС для фундаментальной науки, но и помогли бы создать действенный диагностический алгоритм медицинской помощи для клинической практики за счет выявления информативных биомаркеров оценки тяжести состояния пациента и прогнозирования дальнейшего течения заболевания. Результаты недавних генетических, биохимических, иммунологических, иммунобиохимических, нейроиммунологических исследований указывают на новые потенциально полезные точки

приложения действия лечебных вмешательств для лечения энцефалопатии у детей с РАС. Достигнуты успехи в апробации некоторых препаратов для специфической биохимической коррекции при ГДФЦ, что приводит к уменьшению проявлений симптомов РАС и коморбидных психиатрических синдромов. Расширяется доказательная база элиминационной диетотерапии и терапевтических стратегий, направленных на нормализацию кишечного микробиома. Существует необходимость проведения двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного клинического исследования по изучению эффективности и безопасности в/в иммуноглобулинотерапии при РАС. Также необходимо продолжить клинические исследования по изучению пользы от применения препаратов моноклональных антител, направленных на таргетное подавление воспаления и антицеребрального аутоиммунитета как основных иммунозависимых механизмов поражения головного мозга при РАС. При этом, помимо демонстрации клинического эффекта, важно показать корреляции между улучшением показателей валидированных психометрических шкал, характеризующих основные коровые и коморбидные клинические проявления, и изменениями со стороны ключевых лабораторных показателей, являющихся биомаркерами системного и интрацеребрального воспаления, аутоиммунизации к нейронам и миелину ЦНС. Есть основания полагать, что успешная апробация таких диагностических и лечебных стратегий позволит улучшить исходы болезни у детей с РАС, ассоциированных с ГДФЦ. Как указывает Frye R., перспективными являются основанные на доказательствах персонифицированные мультидисциплинарные подходы к ведению детей с РАС с формированием специализированных врачебных групп с вовлечением детского психиатра, медицинского генетика, клинического иммунолога, невролога для всесторонней оценки индивидуальных профилей результатов генетических, биохимических, иммунологических, микробиологических, нейроиммунологических и клинических обследований ребенка [70, 71].

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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;12:405.
2. Bizyukevich S.V. Diagnostic Capabilities of the "Autism Diagnostic Observation Schedule-2" (ADOS-2). *Psychiatry psychotherapy and clinical psychology.* 2021;12(3):432–442. (in Russian)
3. Pu D, Shen Y, Wu J. Association between MTHFR gene polymorphisms and the risk of autism spectrum disorders: a meta-analysis. *Autism Res.* 2013;6(5):384–392.
4. Mohammad N.S., Shruti P.S., Bharathi V. Clinical utility of folate pathway genetic polymorphisms in the diagnosis of autism spectrum disorders. *Psychiatr. Genet.* 2016;26(6):281–286.
5. Rai V. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene C677T polymorphism with autism: evidence of genetic susceptibility. *Metab. Brain Dis.* 2016;31(4):727–735.
6. Sadeghiyeh T., Dastgheib S.A., Mirzaee-Khoramabadi K. Association of MTHFR 677C>T and 1298A>C polymorphisms with susceptibility to autism: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Psychiatry.* 2019;46:54–61.
7. Li Y., Qiu S., Shi J. Association between MTHFR C677T/A1298C and susceptibility to autism spectrum disorders: a meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):449.
8. Haghir 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;76(4):318–323.
9. Frustaci A., Neri M., Cesario A. Oxidative stress-related biomarkers in autism: systematic review and meta-analyses. *Free Radic. Biol. Med.* 2012;52(10):2128–2141.
10. Chen L., Shi X. J., Liu H. Oxidative stress marker aberrations in children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis of 87 studies (N = 9109). *Transl. Psychiatry.* 2021;11(1):15.
11. Yonk L.J., Warren R.P., Burger R.A. CD4+ helper T cell depression in autism. *Immunol. Lett.* 1990;25:341–345.
12. Warren R.P., Burger R.A., Odell D. Decreased plasma concentrations of the C4B complement protein in autism. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1994;148(2):180–183.
13. Warren R.P., Margaretten N.C., Foster A. Reduced natural killer cell activity in autism. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psycho1.* 1987;26:333–335.

14. Warren R.P., Odell J.D., Warren W.L. Brief report: immunoglobulin A deficiency in a subset of autistic subjects. *J. Autism. Dev. Disord.* 1997;27(2):187–192.
15. Russo A.J., Krigsman A., Jepson B., Wakefield A. Low serum myeloperoxidase in autistic children with gastrointestinal disease. *Clinical and Experimental Gastroenterology.* 2009;2:85–94.
16. Salehi Sadaghiani M., Aghamohammadi A., Ashrafi M.R. Autism in a child with common variable immunodeficiency. *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* 2013;1293):287–289.
17. Gazit Y., Mory A., Etzioni A. Leukocyte adhesion deficiency type II: long-term follow-up and review of the literature. *J. Clin. Immunol.* 2010;30(2):308–313.
18. Vinck A., Verhagen M.M., Gerven Mv. Cognitive and speech-language performance in children with ataxia telangiectasia. *Dev. Neurorehabil.* 2011;14(5):315–322.
19. Shin S., Yu N., Choi J. R. Routine chromosomal microarray analysis is necessary in Korean patients with unexplained developmental delay/mental retardation/autism spectrum disorder. *Ann. Lab. Med.* 2015;35(5):510–518.
20. Liao P., Soong T.W. CaV1.2 channelopathies: from arrhythmias to autism, bipolar disorder, and immunodeficiency. *Pflugers Arch.* 2010;460(2):353–359.
21. Grimbacher B., Dutra A.S., Holland S.M. Analphoid marker chromosome in a patient with hyper-IgE syndrome, autism, and mild mental retardation. *Genet. Med.* 1999;1(5):213–218.
22. Isung J., Williams K., Isomura K. Association of Primary Humoral Immunodeficiencies With Psychiatric Disorders and Suicidal Behavior and the Role of Autoimmune Diseases. *JAMA Psychiatry.* 2020;77(11):1147–1154.
23. Mead J., Ashwood P. Evidence supporting an altered immune response in ASD. *Immunol. Lett.* 2015;163(1):49–55.
24. Noriega D.B., Savelkoul H.F. Immune dysregulation in autism spectrum disorder. *Eur. J. Pediatr.* 2014;173(1):33–43.
25. Van der Weyden M.B., Hayman R.J. Folate-deficient human lymphoblasts: changes in deoxynucleotide metabolism and thymidylate cycle activities. *Eur. J. Haematol.* 1991;47(2):109–114.
26. Partearroyo T., Ubeda N., Montero A. Vitamin B(12) and folic acid imbalance modifies NK cytotoxicity, lymphocytes B and lymphoproliferation in aged rats. *Nutrients.* 2013;5(12):4836–4848.
27. Courtemanche C., Elson-Schwab I., Mashiyama S.T. Folate deficiency inhibits the proliferation of primary human CD8+ T lymphocytes in vitro. *J. Immunol.* 2004;173(5):3186–3192.
28. Abe I., Shirato K., Hashizume Y. Folate-deficiency induced cell-specific changes in the distribution of lymphocytes and granulocytes in rats. *Environ Health Prev. Med.* 2013;18(1):78–84.
29. Troen A.M., Mitchell B., Sorensen B. Unmetabolized folic acid in plasma is associated with reduced natural killer cell cytotoxicity among postmenopausal women. *J. Nutr.* 2006;136(1):189–194.
30. Bhatnagar N., Wechalekar A., McNamara C. Pancytopenia due to severe folate deficiency. *Intern. Med. J.* 2012;42(9):1063–1064.
31. Binstock T. Intra-monocyte pathogens delineate autism subgroups. *Med. Hypotheses.* 2001;56(4):523–531.
32. Nicolson G.L., Gan R., Nicolson N.L., Haier J. Evidence for Mycoplasma spp., Chlamydia pneumoniae, and human herpes virus-6 coinfections in the blood of patients with autistic spectrum disorders. *J. Neurosci Res.* 2007;85(5):1143–1148.
33. Sakamoto A., Moriuchi H., Matsuzaki J. Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in children with autism spectrum disorder but no other major neurologic deficit. *Brain. Dev.* 2015;37(2):200–205.
34. 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;26(3):165–169.
35. 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;9:4.
36. Hughes H.K., Ashwood P. Anti-Candida albicans IgG Antibodies in Children With Autism Spectrum Disorders. *Front. Psychiatry.* 2018;26(9):627. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00627.
37. Nayeri T., Sarvi S., Moosazadeh M. Relationship between toxoplasmosis and autism: A systematic review and meta-analysis. *Microb. Pathog.* 2020;147:104434.
38. 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;78(5):606–615. DOI: 10.1016/j.mehy.2012.01.037.
39. Rout U.K., Mungan N.K., Dhossche D.M. Presence of GAD65 autoantibodies in the serum of children with autism or ADHD. *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry.* 2012;21(3):141–147.
40. Frye R.E., Sequeira J.M., Quadros E.V. Cerebral folate receptor autoantibodies in autism spectrum disorder. *Mol. Psychiatry.* 2013;18(3):369–381.
41. Cabanlit M., Wills S., Goines P. Brain-specific autoantibodies in the plasma of subjects with autistic spectrum disorder. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007;107:92–103.
42. Gonzalez-Gronow M., Cuchacovich M., Francos R. Catalytic autoantibodies against myelin basic protein (MBP) isolated from serum of autistic children impair in vitro models of synaptic plasticity in rat hippocampus. *J. Neuroimmunol.* 2015;287:1–8.
43. Gesundheit B., Rosenzweig J.P., Naor D. Immunological and autoimmune considerations of Autism Spectrum Disorders. *J. Autoimmun.* 2013;44:1–7.
44. Platt M.P., Agalliu D., Cutforth T. Hello from the Other Side: How Autoantibodies Circumvent the Blood-Brain Barrier in Autoimmune Encephalitis. *Front Immunol.* 2017;8:442.
45. Liu C.V., Zhu J., Zheng X.J. Anti-N-Methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis: A Severe, Potentially Reversible Autoimmune Encephalitis. *Mediators Inflamm.* 2017;6361479.
46. González-Toro M.C., Jadraque-Rodríguez R., Sempere-Pérez Á. Anti-NMDA receptor encephalitis: two paediatric cases. *Rev. Neurol.* 2013;57(11):504–508.
47. Kiani R., Lawden M., Eames P. Anti-NMDA-receptor encephalitis presenting with catatonia and neuroleptic malignant syndrome in patients with intellectual disability and autism. *BJPsych. Bull.* 2015;39(1):32–35.
48. Menon D.U., Garg A., Chedrawi A.K. Subacute encephalitis in a child seropositive for alpha-3 subunit of neuronal nicotinic acetylcholine receptors antibody. *J. Pediatr. Neurol.* 2014;12:161–166.
49. Wu S., Ding Y., Wu F. Family history of autoimmune diseases is associated with an increased risk of autism in children: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015;55:322–332.

50. Vojdani A, Mumper E, Granpeesheh D. Low natural killer cell cytotoxic activity in autism: the role of glutathione, IL-2 and IL-15. *J Neuroimmunol.* 2008;205(1–2):148–154.
51. Ramirez-Celis A., Becker M., Nuño M. Risk assessment analysis for maternal autoantibody-related autism (MAR-ASD): a subtype of autism. *Mol. Psychiatry.* 2021;26(5):1551–1560.
52. Xu M., Xu X., Li J., Li F. Association Between Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Psychiatry.* 2019;10:473.
53. 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;6(6):e844.
54. Masi A., Quintana D.S., Glozier N. Cytokine aberrations in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol. Psychiatry.* 2015;20(4):440–446.
55. Saghazadeh A., Ataieina B., Keynejad K. A meta-analysis of pro-inflammatory cytokines in autism spectrum disorders: Effects of age, gender, and latitude. *J. Psychiatr. Res.* 2019;115:90–102.
56. Jyonouchi H., Geng L., Davidow A.L. Cytokine profiles by peripheral blood monocytes are associated with changes in behavioral symptoms following immune insults in a subset of ASD subjects: An inflammatory subtype? *J. Neuroinflamm.* 2014;11:187.
57. Mari-Bauset S., Zazpe I., Mari-Sanchis A. Evidence of the gluten-free and casein-free diet in autism spectrum disorders: a systematic review. *J. Child. Neurol.* 2014;29(12):1718–1727.
58. Yu Y., Huang J., Chen X. Efficacy and Safety of Diet Therapies in Children With Autism Spectrum Disorder: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Front. Neurol.* 2022;13:844117.
59. Ng Q.X., Loke W., Venkatanarayanan N. A Systematic Review of the Role of Prebiotics and Probiotics in Autism Spectrum Disorders. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(5):129.
60. Sanctuary M.R., Kain J.N., Chen S.Y. Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. *PLoS One.* 2019;14(1):e0210064.
61. Kang D.W., Adams J.B., Gregory A.C. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome.* 2017;5(1):10.
62. Li Y. J., Li Y. M., Xiang D. X. Supplement intervention associated with nutritional deficiencies in autism spectrum disorders: a systematic review. *Eur. J. Nutr.* 2018;57(7):2571–2582.
63. 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;11(8):784.
64. 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;11(11):1141.
65. Marchezan J., Geyer E., Winkler A. Immunological Dysfunction in Autism Spectrum Disorder: A Potential Target for Therapy. *Neuroimmunomodulation.* 2018;25(5–6):300–319.
66. Maltsev D., Natrus L. The effectiveness of infliximab in autism spectrum disorders associated with folate cycle genetic deficiency. *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychologythis.* 2020;11(3):583–594. (in Russian)
67. Maltsev D. Efficacy of rituximab in autism spectrum disorders associated with genetic folate cycle deficiency with signs of antineuronal autoimmunity. *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychologythis.* 2021;12(3):472–486. (in Russian)
68. Rossignol DA, Frye RE. 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;11(6):488.
69. Melamed IR, Heffron M, Testori A, Lipe K. A pilot study of high-dose intravenous immunoglobulin 5% for autism: Impact on autism spectrum and markers of neuroinflammation. *Autism Res.* 2018;11(3):421–433.
70. Frye RE. A Personalized Multidisciplinary Approach to Evaluating and Treating Autism Spectrum Disorder. *J Pers Med.* 2022;12(3):464.
71. Frye RE, Rose S, Boles RG, Rossignol DA. A Personalized Approach to Evaluating and Treating Autism Spectrum Disorder. *J Pers Med.* 2022;12(2):147.