

УДК 616.89:316.6]-053.2-092:612.017.1

## ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ИММУНОДИАГНОСТИКИ И ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ РАССТРОЙСТВАХ СПЕКТРА АУТИЗМА У ДЕТЕЙ

**Мальцев Д. В.<sup>1</sup>**, кандидат медицинских наук

**Чуприков А. П.<sup>2</sup>**, доктор медицинских наук, профессор

**Мишиев В. Д.<sup>2</sup>**, доктор медицинских наук, профессор

**Кириллова Л. Г.<sup>3</sup>**, доктор медицинских наук

**Коляденко Н. В.<sup>4</sup>**, доктор медицинских наук

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца (Украина)

<sup>2</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика (Украина)

<sup>3</sup>ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» (Украина)

<sup>4</sup>Межрегиональная академия управления персоналом (Украина)

**Резюме:** Данный обзор посвящен анализу доказательств участия иммунной системы в патогенезе расстройств спектра аутизма у детей. На сегодняшний день продемонстрирована связь аутизма с локусами гистосовместимости, первичными иммунодефицитами, признаками иммунной дисрегуляции, оппортунистическими и условнопатогенными инфекциями, аутоантителами к мозговым антигенам, гиперчувствительностью к пищевым аллергенам, канцерогенезом и плохим профилем переносимости вакцин. Установлена эффективность некоторых иммунотерапевтических и иммуномодулирующих подходов, включая элиминационную диету, в/в иммуноглобулин, препараты глюкокортикостероидов и адrenокортикотропного гормона, леналидомид, пиоглитазон, трансфер-фактор, пентоксифиллин, трансплантацию стволовых гемопоэтических клеток.

**Ключевые слова:** расстройства спектра аутизма, иммунодефицит, аутоиммунитет, иммунотерапия.

**Резюме:** Даний огляд присвячений аналізу доказів участі імунної системи в патогенезі розладів спектру аутизму у дітей. На сьогоднішній день продемонстрований зв'язок аутизму з локусами гістосумісності, первинними імунodefіцитами, ознаками імунної дисрегуляції, опортуністичними та умовно патогенними інфекціями, аутоантитілами до мозкових антигенів, гіперчутливістю до харчових алергенів, канцерогенезом і поганим профілем переносимості вакцин. Встановлено ефективність деяких імунотерапевтичних та імунотерапевтичних підходів, включаючи елімінаційну дієту, в/в імуноглобулін, препарати глюкокортикостероїдів і адrenокортикотропного гормону, леналідомід, піоглітазон, трансфер-фактор, пентоксифілін, трансплантацію стовбурових гемопоетичних клітин.

**Ключові слова:** розлади спектру аутизму, імунodefіцит, аутоімунітет, імунотерапія.

**Summary:** This review analyzes the evidence of immune system involvement in the pathogenesis of autism spectrum disorders in children. To date, demonstrated link autism with MHC loci, primary immune deficiencies, signs of immune dysregulation, opportunistic and streptococcal infections, autoantibodies to brain antigens, hypersensitivity to food allergens, carcinogenesis and poor tolerability profile of the vaccines. There was evaluated the effectiveness of some immunomodulatory and immunotherapeutic approaches, including the elimination diet, i/v immunoglobulin, glucocorticosteroids and adrenocorticotrophic hormone, lenalidomide, pioglitazone, transfer factor, pentoxifylline, transplantation of hematopoietic stem cells.

**Keywords:** autism spectrum disorder, immunodeficiency, autoimmunity, immunotherapy.

Расстройства психики аутистического спектра встречаются в 1% случаев среди детей современной человеческой популяции [58]. Эта тяжелая инвалидизирующая патология является актуальной проблемой психиатрии, которая до сих пор не нашла своего решения. В последние десятилетия утвердились представления о генетической гетерогенности синдрома расстройств психики аутистического спектра у людей. Frye R. E. (2015) в недавнем фундаментальном обзоре, посвященном этой проблеме, рассматривает генетические нарушения ферментов фолатного цикла и митохондриальную патологию как основу расстройств аутистического спектра у детей [35]. Помимо этого, мутации гена синтазы оксида азота позиционируются как причина аутистических расстройств в некоторых семьях [28]. Тем не менее, все чаще описывают раритетные причины расстройств аутистического спектра. Так, Viamino E. с соавт. сообщили недавно о новой делеции 3q29, ассоциированной с аутизмом, интеллектуальным снижением, другими психическими расстройствами и ожирением [7].

На данный момент накоплены доказательства участия иммунных механизмов в патогенезе расстройств аутистического спектра у детей, что может открыть дорогу для апробации иммуно-терапевтических вмешательств при этом тяжелом и распространенном недуге. По-видимому, эти иммунные нарушения являются результатом генетической патологии, лежащей в основе предрасположенности к развитию аутизма у людей.

Так, продемонстрирована тесная связь расстройств аутистического спектра с некоторыми локусами гистосовместимости, подобно ряду аутоиммунных и аллергических синдромов человека [105]. Puangpetch A. с соавт. недавно завершили контролируемое клиническое исследование по типу случай-контроль, посвященное изучению указанной ассоциации. Показали, что аллели HLA-B 13:02 ( $P = 0,019$ ; OR = 2,229), HLA-B 38:02 ( $P = 0,049$ ; OR = 1,628), HLA-B 44:03 ( $P = 0,016$ ; OR = 1,645) и HLA-B 56:01 ( $P = 1,78 \times 10^{-4}$ ; OR = 4,927) встречаются достоверно чаще среди пациентов с расстройствами психики аутистического спектра по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы. По-видимому, такие локусы гистосовместимости являются предрасполагающим фактором к развитию аутизма. В то же время, аллели HLA-B 18:02 ( $P = 0,016$ ; OR = 0,375) и HLA-B 46:12 ( $P = 0,008$ , OR = 0,147) отрицательно коррелировали с фенотипом расстройств психики аутистического спектра, что указывает на определенный протективный эффект этих вариантов молекул гистосовместимости по отношению к аутизму [96]. Ранее Johnson W.G. с соавт. показали, что аллель HLA-DR4 является фактором риска развития аутизма у людей [66].

У детей с расстройствами психики аутистического спектра описаны различные формы первичных иммунодефицитов, а исследования, посвященные некоторым первичным иммунным дисфункциям, указывают на повышенный риск развития аутизма. Juonouchi HYPERLINK "<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> с соавт. в специально спланированном исследовании показали связь расстройств спектра аутизма с первичным дефицитом специфических антиполисахаридных антител, что может объяснить склонность к рецидивирующей пневмококковой инфекции, отмечающуюся у многих детей с аутизмом, а также – к аллергическим и аутоиммунным осложнениям [67]. В соответствии с этим, Whiteley P. продемонстрировал повышенную частоту стрептококковых инфекций, включая импетиго, в раннем детстве у детей с расстройствами аутистического спектра [132]. Baldaçara L. с соавт. описали случай развития расстройств аутистического спектра после перенесенного эпизода пневмококкового менингоэнцефалита [6]. Учитывая концепцию PANDAS, известное снижение резистентности к стрептококковой инфекции может объяснить некоторые случаи развития экстрапирамидных и обсессивно-компульсивных расстройств у детей с аутизмом [74]. Ранее Reinert HYPERLINK "<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>" P. В. с соавт. показали дефицит специфического клеточного иммунного ответа к вирусу кори у пациентов с расстройствами психики аутистического спектра, который приводит к аномально сниженной резистентности таких детей при соответствующем инфицировании [97]. Santaella M. L. с соавт. в контролируемом исследовании продемонстрировали, что у ближайших родственников пациентов с первичным избирательным дефицитом IgA резко повышен риск развития расстройств психики аутистического спектра [103]. В соответствии с этим, Warren R. P. с соавт. показали тесную связь изолированного дефицита IgA и аутистического спектра у детей, выделив отдельную подгруппу пациентов с аутизмом, страдающую этим гуморальным иммунодефицитом [128]. Wasilewska J. с соавт. выявили аномально низкую сывороточную концентрацию IgA и резко повышенную экспрессию молекулы CD23 на поверхности В-лимфоцитов периферической крови у детей с признаками регрессивного аутизма в возрасте 3-6 лет [130]. В другом контролируемом испытании Russo A. J. с соавт. продемонстрировали, что дефицит миелопероксидазы фагоцитов является специфическим признаком иммунного статуса пациентов с расстройствами спектра аутизма, который, по-видимому, и определяет типичное развитие иммуноопосредованного кишечного синдрома у таких детей [100]. Неоднократно сообщали об ассоциации аутизма с избирательным дефицитом субклассов IgG и неклассифицированной гипоиммуноглобулинемией [56. 60]. Warren R. P. с соавт. (1994) описали связь аутистических расстройств с дефицитом компонента комплемента C4b [125]. Аутистические черты описаны при таких первичных иммунодефицитах как общий переменный иммунодефицит

[102], дефицит молекул адгезии II типа [40], атаксия-телеангиэктазия [123], синдром Ди Джорджи [107], канналопатия CaV1.2 [72], гипер-IgE-синдром [51].

Имеющиеся нарушения иммунитета – не просто свидетель патологического процесса при аутизме, но и активный участник патогенеза, так как именно нарушениями иммунного статуса можно объяснить ряд хорошо известных особенностей детей с расстройствами спектра аутизма, включая аномально низкую резистентность к ряду оппортунистических микроорганизмов, склонность к генерации аллергических и аутоиммунных осложнений и плохую переносимость вакцин. Имеются доказательства, что иммунодефициты напрямую влияют на развитие аутизма, тяжесть и динамику психических нарушений. Так, Heuer L. с соавт. в специально спланированном исследовании установили, что степень редукции уровней основных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови тесно коррелирует с тяжестью аутистических расстройств психики у детей [60]. Согласно результатам исследования Grether J. K. с соавт., аномально низкая концентрация IgG в сыворотке крови новорожденного является независимым фактором риска развития расстройств аутистического спектра в будущем [50].

Помимо иммунодефицита, у пациентов с расстройствами психики аутистического спектра отмечаются признаки иммунной дисрегуляции, характерные для аутоиммунных и аллергических синдромов. Описаны угнетение миграции макрофагов при добавлении основного белка миелина [131], сниженный митоген-индуцированный бластогенез лимфоцитов [115], малое количество Т-клеток с нарушенным соотношением хелперов и супрессоров [127], сниженное количество Т-хелперов и В-лимфоцитов [135], дефицит цитотоксических Т-лимфоцитов [129], низкая активность естественных киллеров [126].

У детей с аутистическим спектром отмечаются также признаки гиперпродукции провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-1бета и интерлейкин-6 [111], что согласуется с представлениями об иммунной дисрегуляции при аутизме. Данные последнего систематического обзора и мета-анализа контролируемых клинических исследований показывают повышение сывороточной концентрации провоспалительных медиаторов интерлейкина-1бета ( $P < 0,001$ ), интерлейкина-6 ( $P = 0,03$ ), интерлейкина-8 ( $P = 0,04$ ), интерферона-гамма ( $P = 0,02$ ), эотаксина ( $P = 0,01$ ) и моноцитарного хемотаксического фактора 1 ( $P < 0,05$ ) и снижение содержания противовоспалительного цитокина трансформирующего фактора роста бета1 ( $P < 0,001$ ) у детей с расстройствами спектра аутизма ( $n = 743$ ) по сравнению со здоровыми пациентами ( $n = 592$ ) [81]. Как известно эти цитокины обладают нейротропными эффектами и могут модулировать психическую деятельность у детей с аутистическим спектром, например, стимулировать гиперактивность.

Имеются неединичные сообщения о появлении аутизма у взрослых и детей после перенесенных эпизодов нейроинфекций, преимущественно – оппортунистической природы. Эти оппортунистические нейроинфекции, как правило, развиваются у иммуноскомпрометированных лиц, что согласуется с приведенными выше данными о наличии иммунодефицита и иммунной дисрегуляции у пациентов с аутистическим спектром. Так, Ghaziuddin M. с соавт. в 2002 году сообщили о появлении симптомов аутизма после перенесенного височного долевого энцефалита, вызванного простым вирусом герпеса 1 типа [44]. Имеется также ряд более ранних клинических сообщений об ассоциации расстройств спектра аутизма и височного герпесвирусного энцефалита у взрослых и детей, которые были опубликованы в рецензируемых научных изданиях в период с 1981 по 1992 гг. [27, 43, 45, 46, 49]. В результате этих наблюдений Vinstock T. выдвинул гипотезу, что сочетанное развитие психических и кишечных симптомов у пациентов с расстройствами аутистического спектра в некоторых случаях может быть связано с проникновением вируса простого герпеса 1 типа в нейроны передней инсुлярной коры в результате трансольфакторной миграции патогена из слизистой оболочки верхних дыхательных путей [9]. Трансольфакторный путь перемещения вируса в ЦНС был выявлен и охарактеризован в гистологических исследованиях Dinn J. J. в 1980 году [30]. Сейчас также продемонстрирована возможность трансольфакторной миграции вируса герпеса 6 типа человека [59], из-за чего этот возбудитель связывают с развитием височного медианного склероза [31] – феномена, часто отмечающегося и, по-видимому, ответственного за развитие некоторых клинических проявлений, включая эпилептический синдром, у пациентов с расстройствами аутистического спектра, как это

продемонстрировали Monge-Galindo L. с соавт. в специально спланированном лонгитудинальном исследовании, охватывавшем катамнестическое наблюдение на протяжении 19 лет [83].

К развитию аутизма могут быть причастны и другие виды вирусов герпеса. Контролируемое ретроспективное клиническое исследование, проведенное Sakamoto A. с соавт., показало повышенную частоту случаев врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей с расстройствами спектра аутизма по сравнению с общей детской популяцией ( $p=0,004$ ) [101]. Engman M. L. с соавт. (2015) получили аналогичные результаты в другом ретроспективном контролируемом испытании. Признаки врожденной цитомегаловирусной инфекции среди детей с аутизмом имели место в 3% случаев, тогда как в общей популяции врожденная цитомегаловирусная инфекция встречалась лишь 0,2% случаев [33]. Ранее связь расстройств аутистического спектра с пренатально перенесенной цитомегаловирусной инфекцией продемонстрировали Pinillos - Pisón [HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) R. в соавт. в 18-летнем лонгитудинальном исследовании [90]. Было также опубликовано описание ряда клинических случаев тяжелого аутизма у детей с врожденной и приобретенной цитомегаловирусной инфекцией [32, 64, 79, 113, 116, 134]. Kawatani M. с соавт. обнаружили цитомегаловирус в сохраненной замороженной пуповинной крови пациента с расстройствами спектра аутизма [68]. О причинной роли врожденной краснухи при аутизме у людей хорошо известно [63]. Mankoski R. E. с соавт. сообщили о ряде случаев развития аутизма после перенесенной малярии [76].

В соответствии с этим, Marques F. с соавт. описали развитие проявлений аутизма в результате энтеровирусного энцефалита [80]. Известен также ряд случаев развития расстройств аутистического спектра после коревого энцефалита не только у детей, но и у взрослых [61]. В систематическом обзоре Jefferson T. с соавт. указывают на связь иммунизации живой аттенуированной вакциной против кори, краснухи, паротита с расстройствами аутистического спектра у детей [65]. Хотя результаты некоторых последних исследований не поддерживают такую ассоциацию, в нашей клинической практике подобные случаи встречаются нередко. Lintas S. в соавт. при исследовании гистологических образцов головного мозга, полученных при аутопсии, продемонстрировали достоверно более частое обнаружение полиомавирусов у пациентов с аутистическим спектром по сравнению с лицами, не страдающими аутизмом (40% против 7,7% соответственно;  $P=0,08$ ) [73]. Эти клинические данные согласуются с результатами экспериментальных исследований, которые показывают развитие психических расстройств, напоминающих аутистический спектр у людей, у подопытных животных после пренатальной или неонатальной инокуляции нейротропных вирусов, включая вирус простого герпеса 1 типа, вирус гриппа, ретровирусы [13].

Atladóttir H. O. с соавт. показали в контролируемом клиническом испытании, что матери детей с аутизмом чаще обращались за стационарным лечением по поводу вирусных инфекций на протяжении первого и второго триместра беременности [5]. По данным популяционного исследования по типу случай-контроль, проведенного Fang S. Y. с соавт., развитие аутистических расстройств у ребенка было ассоциировано с более частыми эпизодами генитальных инфекций и гетерогенных по локализации бактериальных поражений у матери в третьем триместре беременности ( $OR=1,34$ ; 95%  $CI=1,12-1,60$  и  $OR=1,24$ ; 95%  $CI=1,06-1,43$  соответственно) [34].

Ряд исследований посвящены обнаружению аномально большой микробной нагрузки у пациентов с расстройствами психики спектра аутизма, что является непрямым доказательством наличия иммунной дисфункции у таких пациентов. Так, Binstock T. выделил subgroup 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 [10]. Продемонстрировано также аномально высокое напряжение иммунной памяти к вирусу варицелла зостер у детей с расстройствами аутистического спектра в исследовании по типу случай-контроль [41]. Mora M. с соавт. показали ассоциацию аномально высоких титров антител к вирусу герпеса 2 типа и наличия расстройств аутистического спектра у детей [84], а Singh V. K. с соавт. (1998, 2002) – подобную связь с антикоревыми иммуноглобулинами, а также – антителами к краснухе и вирусу герпеса 6

типа [108, 110]. Torunliа T. Iu. с соавт. показали аномально частое обнаружение признаков парвовирусной инфекции у детей с расстройствами спектра аутизма [118]. Тем не менее, не все исследования подтверждают ассоциацию аутизма с аномально напряженным гуморальным ответом к оппортунистическим вирусам, а сами серологические методы не рассматриваются на сегодняшний день как оптимальные в верификации диагноза инфекции. Nicolson G. L. с соавт. в контролируемом исследовании, используя ПЦР сыворотки крови, показали аномально частое обнаружение микоплазмы пневмонии, хламидии пневмонии и вируса герпеса 6 типа у детей с аутизмом [86]. Lupo J. с соавт. описали фатальный случай острого гастроэнтерита у ребенка с расстройствами аутистического спектра, у которого отмечались множественные вирусные инфекции, выявленные при помощи метода ПЦР [74].

У детей с расстройствами аутистического спектра выявляют разнообразные аутоантитела к мозговым антигенам, которые не отмечаются у здоровых лиц, чаще всего – к основному белку миелина, нейрофиламентам и рецепторам нейронов [109]. Появление аутоантител согласуется с данными о наличии иммунодефицита у таких пациентов и может быть объяснено нарушением реакций поддержания иммунной толерантности к мозговым аутоантигенам в условиях иммунной дисфункции. Одни разновидности таких аутоантител оказывают прямое или опосредованное повреждающее воздействие на ЦНС, в частности – приводят к демиелинизации, тогда как другие вмешиваются в процессы нейротрансмиссии, не индуцируя прямого разрушения нервной ткани.

Rout U. K. с соавт. обнаружили аутоантитела к мозговому антигену GAD65 среди детей с аутизмом в 15% случаев, аутистическим спектром – в 27% случаев и ни у одного здорового ребенка группы контроля [99]. Frye R. E. с соавт. (2013) идентифицировали антитела к рецепторам фолиевой кислоты головного мозга у детей с расстройствами аутистического спектра [36]. Cabanlit M. с соавт. установили ассоциацию аутистического спектра у детей и наличия аутоантител к гипоталамусу и таламусу [20]. Кроме того, имеется ряд сообщений о развитии аутизма при анти-NMDA-энцефалите [48, 69, 106], причем в таких случаях эффективны в/в иммуноглобулин, стероиды и инфликсимаб [48]. Продемонстрирована также продукция аутоантител к серотониновым рецепторам нейронов у детей с аутизмом [117].

Показана способность антимозговых аутоантител повреждать мозг, индуцируя психические отклонения. Gonzalez-Gronow M. с соавт. показали, что каталитические аутоантитела IgG и IgA, выделенные из крови пациентов с аутизмом, нарушают процессы гиппокампальной нейропластичности у крыс. Кроме того, авторами продемонстрирована способность IgA к основному белку миелина действовать в качестве сериновой протеиназы, расщепляя указанный человеческий аутоантиген *in vitro* [47]. В других исследованиях показано, что после введения аутоантител, полученных из крови детей с аутистическим спектром, у макак-резус развиваются поведенческие нарушения, очень напоминающие таковые при аутизме у людей [42]. Mostafa G. A., Al-Ayadhi L. Y. не только выявили повышенный титр аутоантител к ганглиозиду M1 нервной ткани у детей с расстройствами психики аутистического спектра, но и продемонстрировали корреляцию между титром этих аутоантител и тяжестью психических расстройств [85].

Аутоантитела к аутоантигенам нервной ткани иногда могут иметь изоиммунное происхождения, попадая из материнского организма к плоду путем трансплацентарной миграции во время внутриутробного периода. Grimberg L. с соавт., исследуя 2431 образец крови матерей пациентов с аутизмом и 653 женщин общей популяции, показали тесную ассоциацию антимозговых аутоантител и других признаков аутоиммунитета, включая продукцию антинуCLEARных иммуноглобулинов в контексте системной красной волчанки у женщин исследуемой группы [16]. Zerbo O. с соавт. в исследовании CHARGE с участием 538 детей с расстройствами спектра аутизма, 163 пациентов с задержкой психического развития и 421 здоровых участников контрольной группы показали, что эпизоды гипертермии у матери во время беременности ассоциированы с повышенным риском развития аутизма и задержки развития у будущего ребенка (OR=2,12; 95%CI=1,17-3,84 и OR=2,50; 95%CI=1,20-5,20 соответственно) [136].

Оппортунистические вирусы также могут быть причастны к индукции антимозгового аутоиммунитета у детей с расстройствами спектра аутизма из-за феномена молекулярной мимикрии [38]. Moga M. с соавт. показали в контролируемом исследовании выявили аномально высокие титры антител в вирусу простого герпеса 2 типа у детей с аутизмом, которые были

ассоциированы с аутоантителами 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) [84]. Singh V. K. с соавт. (1998) установили ассоциацию высокой сероположительности к вирусу кори и вирусу герпеса 6 типа и аномально большого титра аутоантител к основному белку миелина и белку филаментов аксонов нейронов у детей с аутизмом [110]. В другом исследовании показана перекрестная реактивность между антикоревыми антителами и аутоантителами против основного белка миелина у детей с аутистическим синдромом [108]. Индукцию перекрестно-реагирующих антител могут провоцировать разнообразные суперантигены в условиях иммунодефицита. Vojdani A. с соавт. показали, что у детей с расстройствами аутистического спектра пептиды *Chlamydia pneumoniae*, М-протеин стрептококков и бутирофиллин молока приводят к продукции 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, миелин-ассоциированный гликопротеин, миелиновый олигодендроцитарный протеин, белки нейрофиламентов и тубулина [124].

Помимо прямого повреждающего воздействия на ЦНС и индукции антимозгового аутоиммунитета, оппортунистические инфекции могут влиять на развитие аутизма путем нарушения эндокринного статуса. Так, имеются доказательства, что хроническая токсоплазменная инфекция приводит к повышению сывороточной концентрации тестостерона в организме матери, что повышает риск рождения ребенка с аутизмом [1].

У пациентов с аутизмом продемонстрирован повышенный риск развития злокачественных опухолей. Как указывают Crawley J. N. с соавт., канцерогенез у пациентов с аутистическим спектром связан с общностью генетической основы этих психических нарушений и повышенного риска злокачественной трансформации [23]. Иммунодефицит, неоднократно описанный у детей с аутизмом, может, по крайней мере, частично, объяснить канцерогенез сниженным иммунным надзором над опухолевыми клетками.

Кишечный синдром, являющийся характерным для детей с расстройствами аутистического спектра, также имеет иммунозависимый механизм развития. Кишечные нарушения, отмечающиеся у пациентов с аутизмом, могут иметь три различных фенотипа: энтеропатии с элементами непереваренной пищи в стуле, колита с персистирующими запорами или обоих расстройств одновременно.

Одним из объяснений кишечного синдрома является развитие целиакии, о которой ранее неоднократно сообщали в контексте ассоциации с избирательным дефицитом IgA [88], дефицитом естественных киллерных Т-лимфоцитов [53] и других первичных иммунодефицитов. Связь между гиперчувствительностью к пищевым антигенам и психическими расстройствами усматривают в нарушении функционирования оси микробиота-кишечник-мозг, ключевую роль в которой играют тучные клетки [29]. Lau N. M. с соавт. провели контролируемое клиническое испытание, в котором показали повышенную сывороточную концентрацию IgG к глиадину у детей с расстройствами психики аутистического спектра по сравнению со здоровыми сверстниками ( $p < 0,01$ ). Кроме того, концентрация антиглиадиновых IgG была выше у детей с расстройствами спектра аутизма, у которых отмечались гастроинтестинальные проявления, по сравнению с участниками исследуемой группы, у которых аутизм не был ассоциирован с кишечным синдромом ( $p < 0,01$ ). Связи расстройств спектра аутизма с антителами к тканевой трансглутаминазе и дезаминированным пептидам глиадина не было обнаружено [71]. В тоже время, Rosenspire A. с соавт. выявили subgroup детей с расстройствами психики аутистического спектра, у которых кишечные проявления были ассоциированы с повышенным титром IgA к тканевой трансглутаминазе 2 типа [98].

Известны также случаи гиперчувствительности к казеину коровьего молока как причины нарушения деятельности кишечника у детей с аутизмом. de Magistris L. с соавт. провели контролируемое исследование, посвященное обнаружению антител против пищевых антигенов у детей с диагнозом расстройств психики аутистического спектра. Показали, что титр IgG к глиадину и дезаминированному пептиду глиадина достоверно выше среди детей с аутизмом по сравнению со здоровыми сверстниками, причем отмечалась лишь частичная положительная

динамика после назначения безглютеновой диеты. Высокая сывороточная концентрация IgG к казеину встречалась у больных детей достоверно чаще, а уровень этой концентрации оказался намного выше, чем в контрольной группе. Повышенная проницаемость кишечной стенки зарегистрирована в 25,6% случаев среди пациентов с аутизмом и только в 2,3% случаев в группе контроля [25].

Помимо целиакии, описаны особые иммуноопосредованные лимфоцитарные формы поражения желудочно-кишечного тракта у детей с аутизмом, которые напоминают диффузную лимфоидную нодулярную интестинальную гиперплазию, характерную для изолированного дефицита IgA [94] и других гуморальных иммунодефицитов, или воспалительные заболевания кишечника при дефиците естественных киллеров и естественных киллерных Т-лимфоцитов [52]. Так, Russo A. J. с соавт. описали илеоцекальную лимфоидную нодулярную гиперплазию кишечника у детей с расстройствами аутистического спектра, напоминающую лимфоцитарную нодулярную гиперплазию кишечника у пациентов с первичными иммунодефицитами [100]. Вместе с тем, Torrente F. с соавт. (2002) охарактеризовали тонкокишечную энтеропатию с эпителиальными депозитами молекул комплемента и IgG у детей с регрессивным аутизмом [120]. В другом исследовании у пациентов с регрессивным аутизмом описана картина многоочагового лимфоцитарного иммуновоспалительного гастрита с накоплением CD8+ Т-лимфоцитов и гистологическими отличиями от гастрита, вызванного *H. pylori*, и поражением желудка при болезни Крона [2004]. Furlano R. I. с соавт. сообщили о типичном накоплении CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов и интраэпителиальных гамма/дельта Т-лимфоцитов в стенке толстой кишки у детей с аутистическими расстройствами, сочетающимися с кишечной дисфункцией [39].

Недавно завершилось контролируемое испытание, проведенное Marí-Bauset S. с соавт. (2016), в котором изучался эффект безглютеновой и безказеиновой диеты на развитие детей с расстройствами аутистического спектра. Продемонстрировано улучшение качества жизни, набора массы тела, микроэлементного и витаминного статуса у детей, пребывающих на специальной диете по сравнению с пациентами, которые получали обычную пищу без ограничения глютена и казеина [77]. Последний систематический обзор, посвященный анализу контролируемых испытаний в области ограничительной диеты при аутизме, рекомендует применять безглютеновую и безказеиновую диету только при лабораторно подтвержденной целиакии и аллергии на казеин с целью улучшения деятельности кишечника и оптимизации общего нутритивного статуса ребенка. Не продемонстрировано прямого эффекта диеты на состояние психики у детей с аутизмом [78]. По-видимому, хорошо известные случаи уменьшения выраженности аутистических расстройств после назначения специальной диеты связаны с непрямыми эффектами улучшения функции кишечника на общее развитие ребенка.

Более того, результаты ряда клинических испытаний указывают на пользу от применения иммунотерапии у некоторых пациентов с расстройствами аутистического спектра. Ранее сообщали об улучшении поведения во время использования в/в иммуноглобулина при расстройствах аутистического спектра у детей. Эффективность в/в иммуноглобулина связывают с нейтрализацией антимозговых аутоантител и подавлением опосредованной Т-клетками активации аутореактивных В-лимфоцитов. Кроме того, полезными при аутизме являются противовоспалительные свойства препарата, в том числе – способность подавлять гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, хорошо продемонстрированные у детей с синдромом Кавасаки [19]. Важны также иммуномодулирующие и иммунозаместительные эффекты иммуноглобулина, особенно – при гуморальных иммунодефицитах, включая гипои иммуноглобулинемию, дефицит субклассов IgG и дефицит специфических антител [56, 67].

Priorplys A. V. (1998) провел небольшое неконтролируемое исследование с участием 10 детей (2 девочек и 8 мальчиков) в возрасте от 4 до 17 лет, страдающих расстройствами аутистического спектра. Пациенты получали низкодозовую терапию в/в иммуноглобулином в дозе 200-400 мг/кг каждые 6 недель четыре раза. Только у одного ребенка отмечался выраженный регресс аутистических проявлений после курса иммунотерапии. Еще у 4 пациентов имело место небольшое улучшение со стороны психических расстройств, однако 5 детей оказались резистентными к лечению [93]. DelGiudice-Asch G. с соавт изучили эффективность

иммунотерапии в открытом пилотном исследовании с участием 5 детей с картиной аутистических расстройств. Препарат в/в иммуноглобулина назначали в дозе 400 мг/кг в месяц на протяжении полугода. Из 10 используемых шкал только шкала Ritvo-Freeman продемонстрировала положительную клиническую динамику [26]. Gupta S. изучил эффективность низкодозовой иммуноглобулинотерапии у 10 детей в возрасте 3-12 лет с расстройствами аутистического спектра в открытом пилотном исследовании. Препарат назначали в дозе 400 мг/кг каждые 4 недели на протяжении 6 месяцев подряд. Улучшение со стороны психических расстройств отмечалось почти во всех случаях, причем регистрировалось как исследователем, так и специалистами по поведенческим и речевым расстройствам, родителями и медсестрами, осуществляющими инфузии препарата. Дети раннего возраста лучше реагировали на иммунотерапию [54]. Niederhofer H. с соавт. провели небольшое двойное слепое плацебо контролируемое перекрестное исследование с участием 12 мальчиков в возрасте от 4,2 до 14,9 лет с расстройствами спектра аутизма. Пациенты получали низкодозовую терапию в/в иммуноглобулином однократно (400 мг/кг). Продemonстрировано улучшение по основным критериям шкалы ABC: раздражительности, гиперактивности, неадекватному главному контакту, несоответствующей речи [87]. Boris M. с соавт. (2006) провели ретроспективное исследование эффективности иммунотерапии у 27 детей с расстройствами аутистического спектра (21 мальчик и 6 девочек). Пациенты получали в/в иммуноглобулин в дозе 400 мг/кг каждые 4 недели на протяжении 6 месяцев подряд. Для контроля использовали шкалу ABC. Почти у всех участников отмечалось существенное улучшение по изучаемым показателям: гиперактивности, несоответствующей речи, возбудимости, вялости и стереотипии. Однако у 22 из 26 детей, ответивших на иммунотерапию, отмечался полный или частичный возврат симптомов аутизма через 2-4 месяца после завершения курса в/в иммуноглобулина [11].

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

Единственное исследование, в котором изучалась эффективность высокодозовой иммуноглобулинотерапии, показало более обнадеживающие результаты. 13 детей с расстройствами аутистического спектра в возрасте от 2,7 до 10,9 лет (10 мальчиков и 3 девочек) получали в/в иммуноглобулин в дозе 1,5-2,0 г/кг/мес. Отмечалось выраженное улучшение поведения, речи, функции социальной интерференции у всех участников, причем у двоих детей имело место полное устранение фенотипа аутизма. В отличие от низкодозового режима, не отмечалось утраты достижений после завершения курса иммунотерапии [14].

Ранее Plebani A. с соавт. продемонстрировали эффективность в/в иммуноглобулинотерапии при рефрактерной детской эпилепсии у пациентов с избирательным дефицитом субклассов IgG. Клинический эффект объяснили сочетанным иммунозаместительным и иммуномодулирующим воздействием препарата [91]. Позже Billiau An. D. с соавт. показали эффективность в/в иммуноглобулина при рефрактерной эпилепсии у детей без учета данных иммунного статуса, что указывает, по-видимому, на прямое противоэпилептическое воздействие иммунотерапии в таких случаях, в частности – за счет снижения ликворной концентрации провоспалительных цитокинов [8]. Ранее в двойном слепом плацебо контролируемом исследовании продемонстрировали клиническую эффективность высокодозовой иммуноглобулинотерапии при PANDAS у детей, причем достигнутый результат соответствовал таковому у плазмафереза [89]. Препарат орального иммуноглобулина показал эффективность при кишечном синдроме у детей с аутизмом в открытом проспективном пилотном исследовании [104], хотя дальнейшее плацебо контролируемое испытание не подтвердило полученного клинического эффекта [57].

Ранее в специально спланированном исследовании продемонстрировано, что препараты нормального в/в иммуноглобулина безопасны и не способствуют развитию аутизма у детей [95]. В соответствии с этим, Sgoen L. A. с соавт. показали, что применение антирезусного иммуноглобулина для профилактики гемолитической болезни плода также не повышает риск развития аутистических расстройств [24]. Как указывают Wynn J. L. с соавт., использование высокодозовой иммуноглобулинотерапии не только не подавляет развитие иммунной системы ребенка, но и способствует созреванию незрелой иммунной системы у недоношенных детей [133].



Глюкокортикостероиды как иммуномодулирующие агенты продемонстрировали эффективность при расстройствах спектра аутизма у детей в нескольких контролируемых испытаниях и сообщениях о клинических случаях, особенно – при наличии афазии и эпилептического синдрома [22, 121]. Эффект стероидов связывают с противовоспалительным воздействием и способностью подавлять аутоиммунные реакции благодаря индукции иммуносупрессии. Применение глюкокортикоидов было лимитировано у некоторых детей развитием кушингоида и других побочных эффектов. Matarazzo E. V. сообщил о двух случаях успешного применения препарата аденокортикотропного гормона для подавления симптомов расстройств аутистического спектра у детей [82]. Эффективность препаратов аденокортикотропного гормона подтверждена в контролируемом клиническом испытании [18] и нескольких двойных слепых плацебо контролируемых исследованиях [17, 122]. Имеются единичные сообщения о пользе от применения этанерцепта и инфликсимаба [48]. Кроме того, среди лекарств с иммуносупрессивным механизмом действия в контролируемых испытаниях показана эффективность леналидомида [21] и антидиабетического препарата пиоглитазона [12] хотя этих данных не достаточно для рутинного применения данных лечебных стратегий.

Stubbs E. G. с соавт. доложили об эффективности трансфер-фактора в лечении аутизма у пациента с признаками врожденной цитомегаловирусной инфекции [114]. Fudenberg H. H. показал положительное воздействие трансфер фактора на психику у детей с аутизмом и расстройствами аутистического спектра в небольшом неконтролируемом испытании с участием 40 пациентов [37]. Имеются также ограниченные данные о пользе от применения молозива детям с аутизмом [70]. Результаты контролируемого исследования Al-Farsi Y. M. с соавт. указывают на повышение риска аутизма при позднем прикладывании к груди и исключении молозива из курса грудного вскармливания ребенка [4].

Пентоксифиллин, как известно, способен подавлять продукцию провоспалительных цитокинов, в связи с чем может быть полезен при аутизме у детей. Результаты небольшого двойного слепого плацебо контролируемого исследования показывают клиническую эффективность добавления пентоксифиллина к рисперидону у детей с расстройствами аутистического спектра [3]. Ранее Gupta S. с соавт. (1996) сообщили о ряде случаев успешного применения пентоксифиллина при расстройствах аутистического спектра у детей [55]. Соли вальпроевой кислоты способны подавлять продукцию интерлейкина-1бета, с чем частично связывают клинический эффект этих антиконвульсантов при аутизме, продемонстрированный в ряде контролируемых клинических испытаний [62, 92].

Как известно, наиболее радикальным способом лечения первичных иммунодефицитов является трансплантация стволовых гемопоэтических клеток. Bradstreet J. J. с соавт. в открытом пилотном исследовании показали эффективность и безопасность пересадки фетальных гемопоэтических клеток у детей с расстройствами психики аутистического спектра. Достигнуто существенное улучшение баллов по шкалам АТЕС и АВС. Отмечался прогресс в навыках речи, социальных контактах, чувствительной сфере и состоянии общего здоровья [15]. Ранее Akafo R. с соавт. сообщили о нескольких успешных пересадках аллогенного костного мозга у детей с аутизмом [2].

Все эти весомые аргументы заставляют обратить пристальное внимание на роль иммунозависимых механизмов в патогенезе аутистических нарушений. Текущая доказательная база позволяет утверждать, что пациенты с расстройствами психики спектра аутизма являются иммуноскомпрометированными лицами, и именно иммунодефицитом можно исчерпывающе объяснить типичное развитие ряда взаимосвязанных иммунозависимых осложнений, влияющих на возникновение психических нарушений, их тяжесть и динамику развития, а также – общее состояние здоровья ребенка. Действительно, у детей с аутистическим спектром отмечаются признаки иммунодефицита и иммунной дисрегуляции при оценке иммунного статуса, регистрируются хронические и/или тяжелые формы оппортунистических и условнопатогенных инфекций, выявляются аномальные аутоантитела к мозговым антигенам, имеет место гиперчувствительность к пищевым аллергенам, повышенный риск канцерогенеза и неблагоприятный профиль переносимости некоторых вакцин, а также – продемонстрирована эффективность разных методов иммунотерапии и иммуномодуляции. Как известно, всеми этими

атрибутами характеризуются именно иммунодефицитные болезни человека. Недаром Sperner-Unterweger В. в фундаментальном обзоре, посвященном аутистическому спектру у людей, настаивает на иммунологической этиологии заболевания [112]. Доказательства, накопленные в области нейроммунологии аутизма, должны способствовать инициации дальнейших клинических исследований по применению иммунотерапии при данной патологии. Однако уже по имеющимся доказательствам некоторые дети с тяжелым аутизмом и аутистическим спектром могут получать иммунотерапию при неэффективности иных рекомендуемых лечебных вмешательств.

#### **Список литературы**

1. Abdoli A., Dalimi A. Are There any Relationships between Latent Toxoplasma gondii Infection, Testosterone Elevation, and Risk of Autism Spectrum Disorder? // Front. Behav. Neurosci. – 2014. – Vol. 8. – P. 339.
  2. Akaho R., Sasaki T., Yoshino M. et al. Bone marrow transplantation in subjects with mental disorders // Psychiatry Clin. Neurosci. – 2003. – Vol. 57(3). – P. 311–315.
  3. Akhondzadeh S., Fallah J., Mohammadi M.R. et al. Double-blind placebo-controlled trial of pentoxifylline added to risperidone: effects on aberrant behavior in children with autism // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 2010. – Vol. 34(1). – P. 32–36.
  4. Al-Farsi Y.M., Al-Sharbati M.M., Waly M. et al. Effect of suboptimal breast-feeding on occurrence of autism: a case-control study // Nutrition. – 2012. – Vol. 28(7-8). – e27–32.
  5. Atladóttir H.O., Thorsen P., Østergaard L. et al. Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and autism spectrum disorders // J. Autism. Dev. Disord. – 2010. – Vol. 40(12). – P. 1423–1430.
  6. Baldaçara L., Diniz T., Parreira B. et al. Organic mental disorder after pneumococcal meningoencephalitis with autism-like symptoms // Rev. Bras. Psiquiatr. – 2011. – Vol. 33(4). – P. 410–411.
- Полный список литературы находится в редакции.*