

Обзор

# Церебральная фолатная недостаточность: ранняя диагностика, вмешательство и стратегии терапии

Vincent Th. Ramaekers <sup>1,\*</sup> Edward V. Quadros <sup>2</sup>  
(Винсент Рамакерс, Эдвард Квадрос)

1 Autism Reference Center, University of Liege, 4000 Liege, Belgium  
(Центр исследования аутизма, Льежский университет, Льеж 4000, Бельгия)

2 SUNY Downstate Medical Center, Brooklyn, NY 11203, USA;  
[edward.quadros@downstate.edu](mailto:edward.quadros@downstate.edu) (Факультет медицины, Медицинский центр САНИ-Даунстейт, Бруклин, Нью-Йорк 11203, США;  
[edward.quadros@downstate.edu](mailto:edward.quadros@downstate.edu))

\* Адрес для корреспонденции: [vramaekers@skynet.be](mailto:vramaekers@skynet.be)



**Формат цитирования:** Ramaekers, V.T.; Quadros, E.V. Cerebral Folate Deficiency Syndrome: Early Diagnosis, Intervention and Treatment Strategies. *Nutrients* 2022, 14, 3096. <https://doi.org/10.3390/nu14153096>

Научный редактор: Rima Obeid

Рукопись получена: 20 июня 2022  
Принята: 22 июля 2022  
Опубликована: 28 июля 2022

Русский перевод: 13 октября 2022,  
Тимеев Артём Геннадьевич,  
Екатеринбург, [cukettle@gmail.com](mailto:cukettle@gmail.com)

**Комментарий издателя:**  
Издательство MDPI придерживается нейтральности в отношении утверждений о границах юрисдикций в публикуемых картах, а также в отношении утверждений о принадлежности авторов к институтам.



**Авторские права:** © 2022 (авторы)  
Лицензиат: MDPI, Базель, Швейцария. Настоящая статья является статьей с открытым доступом, распространяемой согласно с положениями и условиями лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

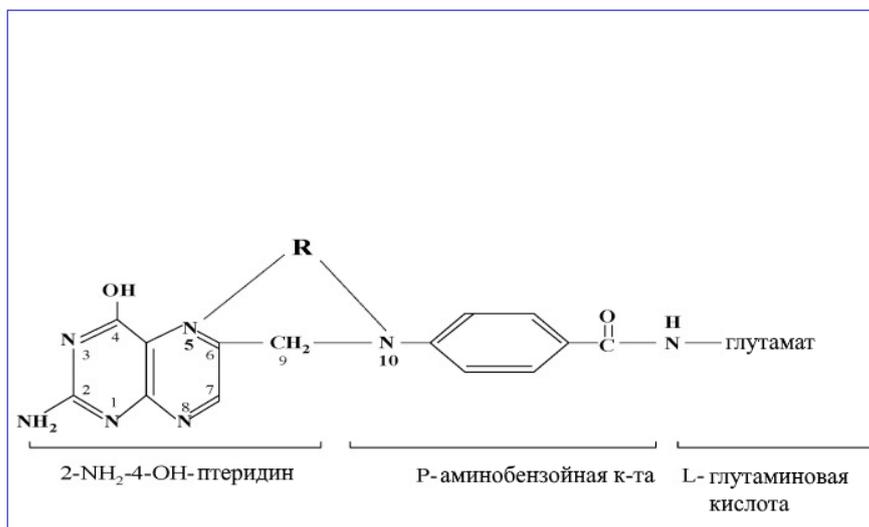
**Аннотация:** Синдром церебральной фолатной недостаточности (СЦФН) определяют как любое нейропсихиатрическое заболевание либо расстройство нервно-психического развития, при котором наблюдаются сниженные уровни фолата в СМЖ в сочетании с нормальным фолатным статусом за пределами нервной системы. Судя по всему, в каждом отдельном случае клинический профиль в значительной степени зависит от того, был ли пациент подвержен воздействию фолатной недостаточности на внутриутробной стадии развития, а также постнатальным возрастом, в котором проявилась церебральная фолатная недостаточность. В большинстве случаев СЦФН связывают с обнаруживаемыми в сыворотке крови аутоантителами к фолатному рецептору альфа (FRa), нарушающими перенос фолата через сосудистое сплетение в ткани мозга, в то время как в более редких случаях причиной являются митохондриальные заболевания, врожденные нарушения метаболизма и мутации, нарушающие функцию гена FOLR1, который кодирует FRa. Раннее распознавание и постановка диагноза СЦФН вкпе с немедленным назначением терапии играют важную роль в улучшении прогноза и достижении хорошего исхода. В этой статье мы акцентируем внимание на аутоиммунной реакции в отношении рецептора FRa и на связанных с этой реакцией клинических синдромах с разным возрастом дебюта, а также на диагностических критериях и возможных терапевтических подходах, включая стратегии по профилактике этого состояния у лиц, входящих в группу риска.

**Ключевые слова:** транспорт фолатов; аутоантитела к фолатному рецептору; церебральная фолатная недостаточность; врожденные нарушения фолатного метаболизма; пренатальная фолатная недостаточность

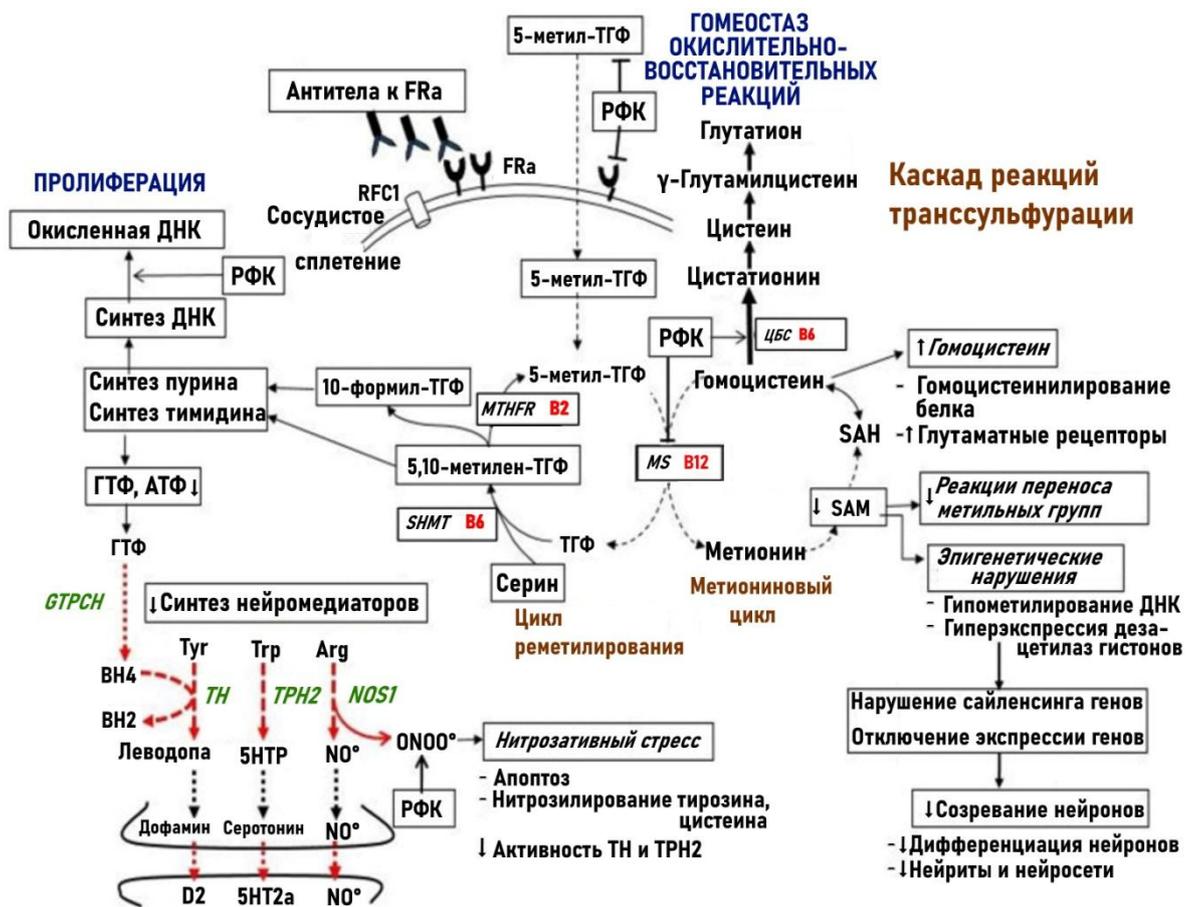
## 1. Введение

Фолиевая кислота – водорастворимая окисленная форма витамина В9, принадлежащая к семейству фолатов, в которое входит более 25 структурно родственных взаимнопревращаемых соединений. Общей структурной основой фолатов является невосстановленный 2-амино-4-гидроксиптеридин, который посредством метиленового мостика в позиции С6 соединен с пара-аминобензойной группой, присоединенной к моноглутаматной либо полиглутаматной цепи. Восстановление птеридинового ядра в позициях атомов углерода 5,6,7,8 приводит к образованию восстановленных форм фолата, участвующих в промежуточных метаболических реакциях. Между позицией N<sup>5</sup> в птеридиновом ядре и позицией N<sup>10</sup> в пара-аминобензойной группе происходит присоединение одноуглеродной группы, которая может находиться в различной степени окисления – в виде метильной, метенильной, или формильной группы. В физиологически активной молекуле тетрагидрофолата атомы углерода в позициях 5,6,7,8 птеридинового ядра находятся в восстановленном состоянии [1] (смотри Рисунок 1).

Фолиевая кислота и фолаты представляют собой группу взаимнопревращаемых форм витамина В9, играющих незаменимую роль в репродуктивной сфере, в процессах эмбрионального/фетального развития, послеродового нервно-психического развития, и выполняющих множество функций в промежуточных реакциях метаболизма и эпигенетического импринтинга, включая регуляцию экспрессии генов (смотри рисунок 2). Следует отметить, что витамины В2, В6 и В12 являются кофакторами различных ферментов, участвующих во взаимных превращениях различных форм фолата, например, в процессе фолат-опосредованного распада гомоцистеина, в реакциях цикла реметилювания, метионинового цикла (синтез метионина и SAM), цикла транссульфурации и в реакциях синтеза пурина и тимидилата. Таким образом, для взаимного превращения разных форм фолата требуется наличие адекватных запасов этих кофакторов (витаминов В2, В6, В12) и нормальное функционирование ферментов, поскольку каждая форма фолата участвует в циклах метионинового метаболизма, реметилювания и транссульфурации, а также в производстве тимидина и пурина, что необходимо для фолат-зависимой пролиферации клеток, катаболизма гомоцистеина, многочисленных SAM-опосредованных реакций переноса метильных групп, синтеза нейромедиаторов и функционирования эпигенетических механизмов [2].



**Рисунок 1.** Структурная формула фолиевой кислоты. Невосстановленная молекула 2-амино-4-гидроксиптеридина связана метиленовым мостиком (в позиции С6) с пара-аминобензоилмоноглутаматом. Буквой R обозначено положение одноуглеродной группы, которая может находиться в различных степенях окисления (метильная, метениловая, метиленовая или формильная) и присоединяется в позиции N5 и/или N10, согласно рисунку. В метаболически активной молекуле тетрагидрофолата атомы углерода в позициях 5,6,7,8 птеридинового ядра находятся в восстановленном состоянии.



**Рисунок 2.** Цепочки фолатного метаболизма после FR $\alpha$ -опосредованного переноса 5-метилтетрагидрофолата (5-MTHF) через сосудистое сплетение в спинномозговую жидкость и в ткани мозга. Большая часть метилтетрагидрофолата внутри нейронов находится на хранении, и лишь некоторая часть активно участвует в метаболизме. Метилтетрагидрофолат передает метильную группу B12-зависимому ферменту метионинсинтаза (MS) в процессе преобразования гомоцистеина в метионин. В рамках метионинового цикла молекула метионина является прекурсором S-аденозилметионина (SAM), универсального донора метильных групп, участвующего более чем в 100 реакциях метилирования. В рамках цикла реметилирования молекула тетрагидрофолата (ТГФ) получает моноуглеродную группу от серина и преобразуется в 5,10-метилентетрагидрофолат. Часть 5,10-метилентетрагидрофолата подвергается восстановлению метилентетрагидрофолатредуктазой (MTHFR B2) до 5-метилтетрагидрофолата, в то время как другая часть используется для синтеза тимидина или преобразуется в 10-формилтетрагидрофолат, необходимый для синтеза пурина. В левой части рисунка пуриновый метаболит гуанозинтрифосфат (ГТФ) выступает в роли субстрата для фермента ГТФ-циклогидролаза 1 (GTPCH) в процессе производства тетрагидробиоптерина (ВН4), который, в свою очередь, служит кофактором для ферментов, участвующих в синтезе дофамина, серотонина и оксида азота (NO). В верхней правой части рисунка показана цепочка реакций транссульфурации. В ходе этого процесса накопленный гомоцистеин преобразуется в антиоксидант глутатион, противодействующий окислительному стрессу. Сокращения: ВН4: тетрагидробиоптерин; D2: дофаминовый D2-рецептор; ГТФ: гуанозинтрифосфат; NO: оксид азота; NOS: Синтаза оксида азота; RFC1: переносчик восстановленных фолатов 1; РФК: реактивные формы кислорода; TH: тирозингидроксилаза; TPH2: нейрональная триптофангидроксилаза; 5HT2a: серотониновый 2A-рецептор; SAM: S-аденозилметионин; SAH: S-аденозилгомоцистеин.

Абсорбция фолата происходит в основном в тощей кишке с помощью протон-сопряженного транспортера фолатов (PCFT), эскпрессируемого кишечными энтероцитами, в то время как небольшая часть абсорбируется с помощью переносчика восстановленных фолатов (RFC1). Внутри клеток кишечного эпителия происходит восстановление фолиевой кислоты дигидрофолатредуктазой (DHFR) до тетрагидрофолата (THF), который откладывается в виде метилен-тетрагидрофолата и в итоге преобразуется до N<sup>5</sup>-метилтетрагидрофолата (MTHF). Некоторое количество фолиевой либо фолиниевой кислоты при использовании высоких доз оказывается в кровотоке в неконвертированной форме, однако может подвергнуться преобразованию в тканях печени или иных тканях организма [3]. Внутриклеточное хранение фолатов происходит благодаря присоединению к ним полиглутаматных цепей, насчитывающих от 5 до 8 остатков глутаминовой кислоты. Основная форма, циркулирующая в плазме крови – MTHF, восстановленная форма фолата, способная преодолевать сосудистое сплетение. Для регенерации MTHF из тетрагидрофолата необходимо добавление одноуглеродной группы, требующее осуществления нескольких катализируемых ферментами реакций, при этом источником одноуглеродных групп служит так называемый обменный пул одноуглеродных групп, состоящий из аминокислот гистидина, серина и глицина.

MTHF, основная циркулирующая форма фолата, преодолевает гематоэнцефалический барьер посредством переноса через сосудистое сплетение гликозилфосфатидилинозитол-заякоренным (ГФИ-заякоренным) фолатным рецептором альфа (FRa), располагающимся на клеточных мембранах, и протон-сопряженным транспортером фолата (PCFT). Процесс переноса происходит с помощью эндоцитарных везикул. Сосудистое сплетение представляет собой основной орган, осуществляющий физиологический перенос фолата в ЦНС. Проникнув сквозь сплетение, молекула преодолевает эндимный слой и попадает в паренхиму мозга, в которой, наконец, происходит её проникновение в нейроны и другие клетки [4].

Судя по всему, схожий FRa-опосредованный процесс функционирует на уровне плаценты, осуществляя перенос фолатов в ткани плода. FRa-опосредованный эндоцитоз также играет роль в физиологическом транспорте фолата в ткани мужских и женских половых желез, а также в щитовидную железу на стадии внутриутробного развития и в первые месяцы жизни [5-7].

## **2. Врожденная мальабсорбция фолатов и церебральная фолатная недостаточность (ЦФН)**

В 1931 году Люси Уиллс представила описание необычной формы макроцитарной анемии у пациентов в Индии. Заболевание поддавалось терапии пищевой пастой «мармайт» на основе дрожжевого экстракта, что указывало на недостаток некоего питательного вещества в диете пациентов [8]. Позднее было установлено, что активной субстанцией в дрожжевом экстракте является фолиевая кислота [9].

Было отмечено, что недостаточность фолата на внутриутробной стадии развития ассоциирована с развитием дефектов нервной трубки у плода и предрасположенностью ребенка к нарушениям развития, в том числе к развитию аутизма [10-13]. Тяжелая системная фолатная недостаточность ассоциирована с развитием макроцитарной анемии с панцитопенией, нарушением работы иммунной системы, и неврологическими нарушениями. Самым наглядным примером, демонстрирующим последствия системной фолатной недостаточности, является врожденная мальабсорбция фолатов, вызываемая дефектами гена, кодирующего протон-сопряженный транспортер фолатов (PCFT) – белок, локализованный в тонком кишечнике и сосудистом сплетении. У пациентов нарушается как поглощение фолатов в кишечнике, так и перенос фолатов через сосудистое сплетение в ткани мозга [14]. При этом редком аутосомно-рецессивном генетическом заболевании отмечается плохой набор веса, язвы в полости рта, снижение аппетита, диарея, нарушение абсорбции фолата, повышенная предрасположенность к инфекционным заболеваниям, фолат-зависимая мегалобластная анемия, тромбоцитопения, нейтропения, и снижение уровней иммуноглобулинов. Неврологические проявления со стороны центральной нервной системы включают раздражительность, запрокидывание головы и гипотонус, умственную отсталость, атаксию, эпилептические приступы, атетоз, дискинезии и

периферическую нейропатию. При КТ-сканировании мозга выявляются области кальцификации в базальных ядрах. При лабораторных исследованиях отмечаются сниженные уровни фолата в сыворотке крови и спинномозговой жидкости (СМЖ), сниженные уровни метионина в плазме крови, и повышенная концентрация формиминоглутаминовой кислоты в моче. При ранней диагностике и назначении внутримышечных инъекций фолиевой кислоты можно избежать развития неврологических последствий [15,16].

В 2004 году мы предложили обобщающий термин «церебральная фолатная недостаточность» (ЦФН) для описания любого нейropsychиатрического заболевания либо расстройства нервно-психического развития, при котором в спинномозговой жидкости отмечаются низкие концентрации МТНФ на фоне нормальных уровней фолата, витамина В12 и гомоцистеина за пределами нервной системы [1]. Таким образом, точная диагностика ЦФН подразумевает измерение концентрации МТНФ в спинномозговой жидкости, поскольку содержание фолата и метаболитов в образцах крови не отражает степени недостаточности фолата в центральной нервной системе.

Существует пять потенциальных механизмов развития ЦФН (смотри таблицу 1):

- I. Сниженный перенос фолатов через гематоэнцефалический барьер в спинномозговую жидкость и сквозь эпендимный слой в ткани мозга.
- II. Накопление сниженных объемов фолата, со сниженным его высвобождением из внутриклеточного фолилполиглутаматного пула.
- III. Активная утилизация и потребление восстановленных фолатов в нервной системе, приводящие к истощению фолатного пула.
- IV. Активный катаболизм восстановленных фолатов в нервной системе.
- V. Метаболические нарушения, затрагивающие метаболизм фолатов в нервной системе.

**Таблица 1.** Пять потенциальных механизмов, лежащих в основе ЦФН

<b>I. Сниженный перенос фолатов через гематоэнцефалический барьер в спинномозговую жидкость и сквозь эпендимный барьер в ткани мозга</b>	
<b>1. Нарушения работы фолатного рецептора альфа (FRa)</b>	
-	Наличие в сыворотке крови блокирующих и/или связывающих аутоантител к фолатному рецептору альфа (FRa) (ЦФН с дебютом в младенчестве, ЦФН со спастически-атактическими симптомами, ЦФН с дистонией, синдром Ретта, синдром Экарди-Гутьер, расстройства аутистического спектра, проявления синдрома дефицита внимания и гиперактивности, шизофрения)
-	Генетические дефекты, вызывающие потерю функции FRa, нарушающие его экспрессию либо присоединение к внешней стороне клеточной мембраны
-	Нарушения передачи биологических сигналов, сбивающие регуляцию FRa-опосредованного эндоцитоза
-	Нарушения, сказывающиеся на текучести и составе клеточных мембран (синдром Смита-Лемли-Опица)
<b>2. Нарушения энергетического метаболизма и синтеза АТФ</b>	
-	Митохондриальные заболевания (синдром Кернса-Сейра, недостаточность комплексов I-V дыхательной цепи митохондрий, синдром истощения митохондриальной ДНК, синдром Альперса)
-	Дефицит транспортера глюкозы I типа (недостаточность GLUT1)
-	Любое заболевание или состояние, при котором нарушается внутриклеточный энергетический метаболизм
<b>3. Состояния, при которых нарушаются транспортные функции эндотелия сосудов мозга и клеток сосудистого сплетения</b>	
-	Внутричерепное кровоизлияние в сосудистое сплетение (у недоношенных

	новорожденных)
	- Ксантогранулематозное поражение сосудистого сплетения
	- Инфекционные агенты, иммунологические агенты, травматические повреждения
	- Повышение концентрации реактивных форм кислорода или пероксинитрита, приводящее к повреждению клеточных мембран и нарушению работы белков-транспортеров фолата (FRa, переносчика восстановленных фолатов)
<b>II. Снижение объемов доступного фолата из-за истощения внутриклеточного фолилполиглютаматного пула</b>	
<b>III. Активная утилизация восстановленных фолатов в тканях мозга</b>	
<b>1. Наследственные заболевания</b>	
	- Недостаточность декарбоксилазы ароматических аминокислот
	- Недостаточность дигидроптеридинредуктазы
<b>2. Ятрогенные состояния</b>	
	- Ингибирование декарбоксилазы ароматических аминокислот (при использовании карбидопы или бенсеразида в сочетании с леводопой при болезни Паркинсона)
<b>3. Инфекционные, параинфекционные и иммунно-опосредованные состояния</b>	
	- Подострый склерозирующий панэнцефалит (ПСПЭ)
	- Реактивация герпесвирусной инфекции
	- Энцефалит Расмуссена
<b>IV. Активный катаболизм восстановленных фолатов в нервной системе</b>	
<b>1. Состояния, связанные с оксидативным и/или нитрозативным стрессом</b>	
	- Повышенная продукция реактивных форм кислорода (митохондриальные заболевания, воспалительные процессы) либо сбой в работе антиоксидантных ферментов и систем удаления радикалов
	+ Недостаточность глутатионпероксидазы, связанная с дефицитом селена
	+ Внеклеточная и внутриклеточная недостаточность супероксиддисмутазы, возникшая вследствие внутриклеточной и/или внеклеточной недостаточности магния
	+ Состояния с недостаточностью убихинона Q10
	+ Все состояния, сопровождающиеся недостаточностью витаминов С и Е
<b>2. Воспалительные процессы</b>	
<b>V. Состояния, нарушающие фолатный метаболизм в тканях мозга</b>	
<b>1. Наследственные заболевания</b>	
	Недостаточность ферментов
	- Недостаточность метилентетрагидрофолатредуктазы
	- Недостаточность серингидроксиметилтрансферазы
	- Недостаточность дигидрофолатредуктазы
	- Недостаточность дигидроптеридинредуктазы
	Истощение пула доноров метильных групп - глицина, серина и гистидина
	- Нарушения синтеза серина (недостаточность 3-фосфоглицератдегидрогеназы)
	- Недостаточность глутаматформиминотрансферазы
<b>2. Гипергомоцистеинемия из-за комбинированной недостаточности витаминов В2, В6, В9 и В12</b>	

В таблице 2 представлен список как выявленных на данный момент, так и предполагаемых механизмов, вносящих вклад в развитие системного истощения фолатов и в развитие синдрома церебральной фолатной недостаточности (СЦФН).

**Таблица 2.** Обзор механизмов системного фолатного истощения и состояний, связанных с изолированной недостаточностью 5-MTHF в центральной нервной системе.

Тип состояния	Механизм развития
<b>Системное истощение</b>	
<b>Неполноценное питание</b>	Недостаток фолатов в диете либо голодание
<b>Мальабсорбция</b>	Снижение абсорбции фолатов в тощей кишке
- Целиакия	Глютеновая энтеропатия
- Болезнь Крона и заболевания тощей кишки	Нарушают абсорбцию фолатов
<b>Антифолатные средства</b>	
- Химиотерапия (метотрексат, 5-фторурацил, пеметрексед)	Блокирует транспортный белок RFC1; ингибирует дигидрофолатредуктазу
- Противотуберкулезные препараты	Механизм неизвестен
- Сульфонамиды	Аналоги пара-аминобензойной кислоты, нарушающие синтез тетрагидрофолата в чувствительных к препарату бактериях
- Противозепилептические препараты	Нарушают поступление фолатов в клетки
- Карбидопа	Ингибирует декарбоксилазу ароматических аминокислот, вызывая избыточное потребление S-аденозилметионина и MTHF
<b>Врожденная мальабсорбция фолатов</b>	Мутации, затрагивающие ген PCFT
<b>Врожденные дефекты метаболизма</b>	
- Недостаточность метилентетрагидрофолатредуктазы	Истощение запасов продукта ферментной реакции (MTHF)
- Недостаточность глутаматформиминотрансферазы	Нарушение переноса одноуглеродных групп от гистидина к тетрагидрофолату
- Недостаточность дигидрофолатредуктазы	Уменьшение пула восстановленных фолатов
- Недостаточность метилентетрагидрофолатдегидрогеназы 1	Уменьшение пула 5-формил- и 10-формилтетрагидрофолата
<b>Церебральная фолатная недостаточность</b>	
<b>ЦФН с дебютом в младенчестве</b>	Наличие в сыворотке крови аутоантител к FRa блокирующего и/или связывающего типа
<b>Митохондриальные энцефалопатии</b>	Замедление активного транспорта фолата в сосудистом сплетении
<b>Синдром Кернса-Сейра</b>	Замедление активного транспорта фолата в сосудистом сплетении
<b>Синдром Альперса</b>	Замедление активного транспорта фолата в сосудистом сплетении
<b>Синдром ЦФН, вызванный дисфункцией рецептора FRa</b>	Дефекты гена FOLR1, de novo-мутации гена CIC, кодирующего транскрипционный репрессор капикуа
<b>Состояния, сопровождающиеся недостаточностью пула одноуглеродных фрагментов в ЦНС</b>	
- Недостаточность 3-фосфоглицератдегидрогеназы	Нарушение синтеза серина, отражающееся на состоянии пула одноуглеродных фрагментов
<b>Врожденные дефекты метаболизма</b>	
- Недостаточность метилтетрагидрофолатсинтетазы	Нарушение преобразования 5-формилтетрагидрофолата в 5,10-метилтетрагидрофолат
- Недостаточность дигидроптеридинредуктазы	Замедление преобразования дигидрофолата в тетрагидрофолат
- Недостаточность декарбоксилазы ароматических L-аминокислот	Избыточное потребление 5-MTHF и SAM
<b>Синдром Ретта</b>	Экспрессия псевдогена, кодирующего FRa, из-за дефекта в гене MECP2
<b>Вариант синдрома Экарди-Гутьер</b>	ЦФН с переменными проявлениями, причина неизвестна
<b>Реактивные формы кислорода</b>	Нестабильность MTHF и дисфункция FRa и RFC1

Клинический синдром ЦФН, описанный первым и названный «ЦФН с дебютом в младенчестве», напоминает врожденную мальабсорбцию фолатов по своим неврологическим симптомам, однако у пациентов наблюдается менее тяжелый клинический профиль из-за отсутствия гематологических, кишечных и иммунологических патологий, которые наблюдаются при врожденной мальабсорбции фолатов, поскольку при последней недостаток фолата наблюдается на системном уровне [17,18].

У детей с младенческим СЦФН при дебюте заболевания, наступающем в возрасте 4-6 месяцев, отмечались проблемы со сном, неусидчивость и агитация, а полный клинический фенотип развивался в последующие два года. Вслед за первыми симптомами и признаками агитации и бессонницы у пациентов отмечается замедление роста головы, задержка психомоторного развития с гипотонусом и атаксией, возникают дистальные пирамидные знаки, а у одной трети пациентов развиваются дискинезии (хорея-атетоз, дистония, гемибаллизм) и/или эпилептические приступы. У пациентов, не получающих терапию, с трехлетнего возраста отмечается снижение зрения, а с шестилетнего возраста – двусторонняя тугоухость. В отличие от врожденной мальабсорбции фолатов, у пациентов с младенческой формой ЦФН при сканировании мозга не обнаруживаются кальцификации базальных ядер. У половины пациентов с ЦФН, не получавших терапию, на МРТ-снимках отмечается замедление миелинизации, наблюдаются очаги демиелинизации в подкорковых и перивентрикулярных областях мозга, а также атрофия тканей мозга и мозжечка. Результаты лабораторных анализов остаются в пределах нормы, в том числе результаты гематологических исследований, анализов на содержание фолата, гомоцистеина, иммуноглобулинов, аминокислот, и результаты скрининга на врожденные дефекты метаболизма [1,17-19].

### **3. Причины системной фолатной недостаточности**

В мировом масштабе наблюдается высокая частота системной фолатной недостаточности вследствие неполноценного питания [20]. Неполноценный характер питания может быть связан с бедной диетой, которой придерживаются люди, страдающие алкоголизмом, а также отмечается у многих психиатрических пациентов, чьи заболевания сопровождаются расстройствами пищевого поведения [21-24]. Мальабсорбция со сниженным поглощением фолата в тощей кишке может наблюдаться при глютеновой энтеропатии, хронических воспалительных заболеваниях кишечника, таких, как болезнь Крона, а также при рекуррентных хронических инфекциях кишечника и при лямблиозе [25-27].

Антифолатные средства, применяемые в терапии раковых заболеваний, такие как метотрексат (MTX), 5-фторурацил (5FU) и пеметрексед, напрямую нарушают процесс использования фолата [28]. Другими препаратами, нарушающими фолатный метаболизм и клеточный захват фолата, являются противотуберкулезный препарат изониазид, сульфонамиды (аналоги пара-аминобензойной кислоты, вмешивающиеся в синтез тетрагидрофолата чувствительными к препарату бактериями), противоэпилептические препараты, такие как вальпроевая кислота, фенитоин, карбамазепин (токсичные метаболиты препаратов и образующиеся радикальные формы кислорода нарушают клеточный захват фолата), и карбидопа (ингибирует декарбоксилазу ароматических аминокислот, что приводит к избыточному потреблению S-аденозилметионина и 5-MTHF) [29-33].

Врожденная мальабсорбция фолатов – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое мутациями гена PCFT и проявляющееся характерными клиническими симптомами, описанными выше [14-16].

Врожденные дефекты метаболизма включают в себя наследственную недостаточность метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), вызываемую редкими мутациями, приводящими к очень сильному снижению активности фермента MTHFR, либо распространенными мутациями, снижающими активность фермента MTHFR примерно на 50-60%; в последнем случае симптомы могут отсутствовать, но иногда такое состояние сопровождается нарушениями процессов взаимного превращения различных форм фолата, поскольку снижение концентрации MTHF, продукта реакции, в плазме крови способствует уменьшению пула MTHF, доступного для переноса через гематоэнцефалический барьер. При наличии врожденного дефекта метаболизма, ассоциированного с крайне низкой активностью фермента MTHFR, у пациентов наблюдается гипергомоцистеинемия, гомоцистинурия, задержка развития, нарушения зрения, тромбоз и остеопороз [34]. В случае с распространенной гомозиготной мутацией (C667T) или сложной гетерозиготной мутацией (C667T и A1298C) ожидаемая активность фермента MTHFR будет еще ниже при наличии сниженных уровней кофактора рибофлавина [35,36].

Недостаточность дигидрофолатредуктазы (DHFR) – редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, при котором отмечается мегалобластная анемия, снижение концентрации фолата в

эритроцитах и концентрации МТНФ в спинномозговой жидкости. Наблюдается широкий спектр клинических неврологических проявлений, напоминающих ЦФН с младенческим дебютом [37,38].

Недостаточность глутаматформиминотрансферазы – наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое нарушением переноса одноуглеродных групп, источником которых является гистидин, к молекуле тетрагидрофолата (ТНФ). Клиническая картина разнообразна и включает в некоторых случаях симптомы мегалобластной анемии, а также задержку роста и отклонения в мышлении. Скрининг метаболических показателей мочи выявляет наличие формиминоглутаминовой ацидурии [39].

Описанное недавно аутосомно-рецессивное заболевание недостаточность метилентетрагидрофолатдегидрогеназы-1 (МТНFD1) проявляется мегалобластной анемией, варьирующей гипергомоцистеинемией, атипичным гемолитико-уремическим синдромом, комбинированной иммунной недостаточностью, и, в некоторых случаях, умственной отсталостью и эпилептическими приступами. Заболевание вызывается мутациями гена МТНFD1, приводящими к недостаточности трифункционального фермента, сочетающего в себе 5,10-метилентетрагидрофолатдегидрогеназу, 5,10-метенилтетрагидрофолатциклогидролазу и 10-формилтетрагидрофолатсинтазу [40].

#### **4. Причины церебральной фолатной недостаточности (ЦФН)**

Наиболее распространенной причиной СЦФН с дебютом в младенчестве в настоящее время представляется наличие в сыворотке пациентов аутоантител к фолатному рецептору альфа (FRaAb), заякоренному на мембранах сосудистого сплетения с помощью гликозилфосфатидилинозитола (ГФИ-якоря). Аутоантитела нарушают связывание МТНФ с рецептором и его проникновение через сосудистое сплетение в спинномозговую жидкость и в ткани мозга [41]. Можно выделить два типа FRaAb: так называемые блокирующие аутоантитела, сайт связывания которых совпадает или расположен рядом с сайтом связывания фолата на рецепторе FRa, и так называемые связывающие аутоантитела, соединяющиеся с рецептором FRa вдали от фолат-связывающего сайта. Оба типа антител могут вызывать комплемент-опосредованное воспаление с последующим разрушением комплекса «FRa-аутоантитело» [42], приводя в итоге к снижению общего количества фолата, поступающего в мозг. При других синдромах ЦФН, дебютирующих в более позднем возрасте (в детстве, юношестве или во взрослом возрасте), у многих пациентов тоже обнаруживается аутоиммунная реакция на рецептор FRa [2,3,43–46].

Согласно проведенным нами исследованиям, белковый антиген FRa человека примерно на 90% гомологичен по своему аминокислотному составу антигену FRa, присутствующему в любом животном молоке и молочных продуктах. У генетически восприимчивых пациентов потребление коровьего молока в послеродовом периоде предрасполагает иммунную систему кишечника к генерации антител к растворимому антигену FRa, присутствующему в коровьем молоке. Эти антитела могут проникать в кровотоки и перекрестно реагировать на антиген FRa, присоединенный к клеткам сосудистого сплетения, щитовидной железы и гонад. После перехода на диету с исключением животного молока в течение трех месяцев может произойти снижение производства данных аутоантител, перекрестно реагирующих на FRa, а возвращение молока в диету вновь стимулирует производство этих антител [47].

Более того, наблюдается обратная корреляция между титром аутоантител к FRa и уровнями МТНФ в спинномозговой жидкости. Еще одно наблюдение, касающееся пациентов с ЦФН, заключается в том, что титры аутоантител к FRa у них могут колебаться с циклом в 5-7 недель, при этом одно измерение показывает отрицательный или низкий титр аутоантител к FRa, а другое, проведенное через несколько недель – высокий титр FRaAb [47].

Другая группа причин, приводящих к развитию синдрома ЦФН, включает в себя митохондриальные дефекты, вызываемые мутациями ядерной или митохондриальной ДНК, лежащими в основе митохондриальных энцефалопатий, синдрома Кернса-Сейра (крупные дефекты митохондриальной ДНК [48,49]) и болезни Альперса (истощение митохондриальной ДНК из-за сбоя репликации ДНК ферментом ДНК-полимераза гамма, продуктом гена POLG [50]). Поскольку при этих митохондриальных заболеваниях нарушается окислительное фосфорилирование и производство АТФ, происходит также замедление процессов АТФ-зависимого переноса фолата клетками сосудистого сплетения и внутриклеточной аккумуляции фолата при помощи АТФ-зависимого фермента фолилполиглутаматсинтазы [51].

Описан ряд случаев, при которых причиной очень низких уровней МТНФ в спинномозговой жидкости была потеря функциональной активности FRa из-за аутосомно-рецессивных мутаций гена FOLR1, кодирующего фолатный рецептор альфа. По клиническим признакам заболевание напоминает вызываемый аутоантителами к FRa синдром ЦФН с дебютом в младенчестве, однако наблюдаемые симптомы и проявления более выражены [52]. Исследование валидационной когорты из 48 пациентов со спорадической ЦФН выявило четыре редких de novo-варианта, предположительно представляющих собой

патологические мутации, в гене CIC, кодирующем транскрипционный репрессор капикуа. По данным функционального анализа, CIC связывается с октамерной последовательностью в промоторном участке генов, связанных с транспортом фолатов: FOLR1, PCFT и RFC1. Генетические варианты, вызывающие потерю функции CIC, составляют часть генетической этиологии церебральной фолатной недостаточности, воздействуя на экспрессию FOLR1 [53].

Существует несколько врожденных дефектов, нарушающих фолатный метаболизм и гомеостаз МТНФ в ЦНС. Недостаточность пула одноуглеродных групп в ЦНС отмечается при дефиците 3-фосфоглицератдегидрогеназы, аутомно-рецессивном нарушении серинового синтеза, истощающем пул серина. Поскольку серин, вкуче с гистидином и глицином, является донором, передающим одноуглеродные группы фолату, его недостаток нарушает процесс передачи одноуглеродных групп тетрагидрофолату в ЦНС, катализируемый В6-зависимым ферментом серингидроксиметилтрансферазой [54].

Еще одним редким врожденным дефектом, наследуемым по аутомно-рецессивному типу, является недостаточность метилтетрагидрофолатсинтетазы, приводящая к нарушению преобразования 5-формилтетрагидрофолата в 5,10-метилтетрагидрофолат и, как следствие, к повышению внутриклеточной концентрации 5-формилтетрагидрофолата и снижению уровней метилтетрагидрофолата в спинномозговой жидкости до нижней части нормального диапазона. Терапия фолиевой кислотой (5-формилтетрагидрофолатом) усугубляет клинические и биохимические проявления этой разновидности синдрома ЦФН [55].

При недостаточности дигидроптеридинредуктазы (DHPR), аутомно-рецессивном заболевании, происходит накопление дигидробиоптерина, молекулы-субстрата, из-за нарушения ее преобразования в тетрагидробиоптерин, активный кофактор гидролаз ароматических аминокислот, NO-синтазы и фенилаланингидроксилазы, что в итоге приводит к нарушению синтеза моноаминов в ЦНС, а также оксида азота (NO), с одновременным повышением концентрации фенилаланина в плазме крови (фенилкетонурия) [56]. В тканях мозга восстановление дигидрофолата до тетрагидрофолата катализируется только дигидроптеридинредуктазой, поскольку фермент дигидрофолатредуктаза (DHFR) содержится в мозге в исключительно низкой концентрации [57]. Этим объясняется то, почему у пациентов с недостаточностью DHPR сокращение пула ТНФ и МТНФ в тканях мозга может привести к развитию ЦФН и создать потребность в терапии восстановленными аналогами фолата.

Недостаточность декарбоксилазы ароматических аминокислот, аутомно-рецессивное наследственное заболевание, приводит к нарушению декарбоксилирования леводопы и 5-гидрокситриптофана до дофамина и серотонина соответственно. Леводопа, скопившаяся в ЦНС, преобразуется в 3-О-метилдопу с помощью фермента катехол-О-метилтрансфераза (COMT), использующего универсальный донор активных метильных групп S-аденозилметионин (SAM). Как следствие, данный путь катаболизма леводопы использует большие количества SAM, а это требует наличия адекватных запасов МТНФ [33]. Таким образом, наблюдается избыточное потребление МТНФ и донора SAM, поставляющего первому активные метильные группы (смотри реакции метионинового цикла). Декарбоксилаза ароматических аминокислот представляет собой В6-зависимый фермент, поддающийся ингибированию карбидопой или бенсеразидом, препаратами, применяемыми для ингибирования периферической декарбоксилазы при терапии болезни Паркинсона. Таким образом, весьма вероятно, что комбинированная терапия леводопой/карбидопой при болезни Паркинсона может привести к избыточному потреблению SAM и МТНФ, развитию вторичной системной фолатной недостаточности и церебральной фолатной недостаточности. В таких случаях может быть рекомендована супплементация МТНФ [32,58].

ЦФН была отмечена при синдроме Ретта, возникающем при мутациях расположенного на X-хромосоме гена MСР2; эти случаи можно объяснить экспрессией нефункциональных псевдогенов фолатного рецептора, которые, возможно, действуют как конкурентные нефункциональные ингибиторы белка FRa [59]. ЦФН также наблюдалась при одном из вариантов синдрома Экарди-Гутьер, но механизм развития ЦФН при этом варианте синдрома еще не установлен [60].

При повышенной концентрации реактивных форм кислорода (РФК) создаются условия для ускоренного катаболизма пула МТНФ в плазме крови, при этом как механизмы захвата фолата

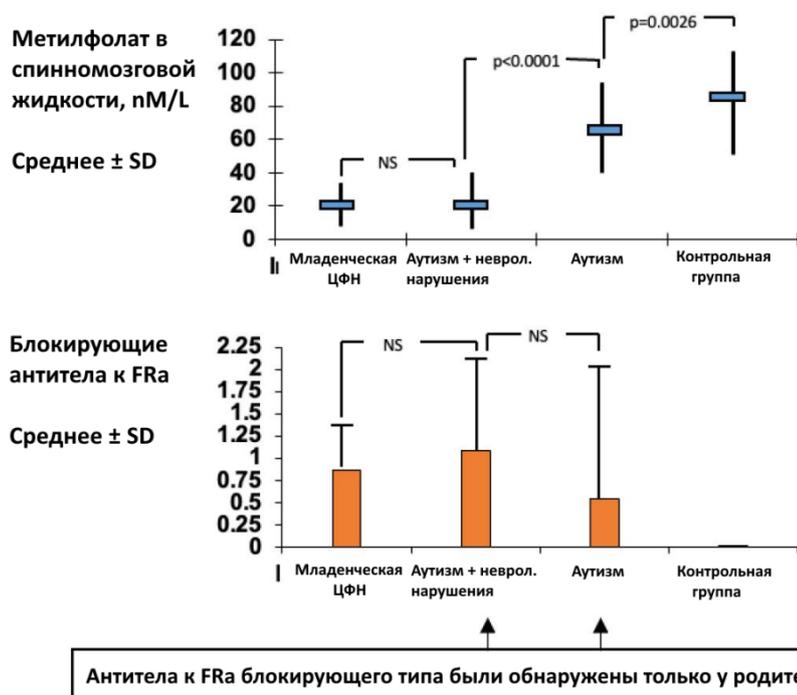
клетками, так и механизмы трансцитоza фолата сквозь клетки замедляются связанными с РФК химическими реакциями, нарушающими функциональную целостность белков FRa и RFC1 [31]. Помимо этого, РФК вмешиваются во взаимодействия на разных уровнях, что приводит к нарушению работы различных ферментов, обслуживающих промежуточные реакции фолатного метаболизма (метионинсинтаза), а также нейрональной триптофангидроксилазы, и вызывает окисление ДНК [61-65].

## **5. Клиническая классификация различных синдромов ЦФН, ассоциированных с наличием аутоантител к FRa**

Синдром ЦФН, описанный первым и сейчас называемый СЦФН с дебютом в младенчестве, достигает полного развития в первые три года жизни, с началом в возрасте 4-6 месяцев. Для дебюта характерны симптомы ажитации, неусидчивости, проблемы со сном, причем эти симптомы не должны объясняться иными состояниями, типичными для раннего детского возраста (например, гастроэзофагеальным рефлюксом, аллергией на молоко, непереносимостью лактозы). За этими симптомами следует задержка нервно-психического развития, замедление роста окружности головы, развитие гипотонуса и атаксии, появление пирамидных знаков, которые затрагивают нижние конечности и могут распространиться вверх до состояния тетрапаретичности при отсутствии терапии; в одной трети случаев у пациентов развиваются эпилептические судороги и дискинезии. С трехлетнего возраста может начаться прогрессирующая потеря зрения, а с шестилетнего – потеря слуха [1,3,17,18]. У небольшой части детей с младенческим синдромом ЦФН развивается аутизм [19,45]. У половины пациентов с ЦФН, не получавших терапию, на МРТ-снимках отмечается замедление миелинизации, наблюдаются очаги демиелинизации в подкорковых и перивентрикулярных областях мозга, а также атрофия тканей мозга и мозжечка [1]. Результаты лабораторных анализов остаются в пределах нормы, в том числе результаты гематологических исследований, анализов на содержание фолата, витамина В12, гомоцистеина, иммуноглобулинов, аминокислот, и результаты скрининга на врожденные дефекты метаболизма. Вместе с тем при люмбальной пункции обнаруживается снижение уровней фолата в спинномозговой жидкости, а у большинства пациентов отмечается положительный титр аутоантител к FRa [41]. В таких случаях важно заподозрить наличие ЦФН с младенческим дебютом, поскольку ранняя диагностика и назначение фолиевой кислоты играют важную роль в предотвращении дальнейшего усугубления неврологической дисфункции. У детей, начавших получать терапию в возрасте до двух лет, отмечается улучшение состояния, а иногда и полное выздоровление.

В отличие от СЦФН с дебютом в младенчестве, в случаях, когда аутизм со сниженным интеллектом сочетается с типичными неврологическими симптомами младенческого СЦФН, у пациентов наблюдаются как низкие уровни МТНФ в СМЖ, так и низкие титры аутоантител к FRa [45]. Выраженный аутизм был единственным отличием, которое нам удалось обнаружить между этими двумя группами пациентов с младенческим СЦФН. Дальнейшие исследования показали, что у родителей детей с младенческим СЦФН отсутствовали аутоантитела к FRa, в то время как в случае детей, страдавших сочетанием низкоинтеллектуального аутизма и признаков СЦФН, аутоантитела к FRa обнаруживались либо у отца, либо у матери, либо у обоих родителей [41,43]. В связи с тем, что и сперма, и ооциты зависят от FRa-опосредованного транспорта фолатов, признаки и симптомы аутизма у ребенка могут быть связаны с последствиями аутоиммунной атаки против FRa в организме одного или обоих родителей. Фолатная недостаточность должна сказываться на ДНК внутри спермы или ооцитов, и, как следствие, предопределять отклонения в цепочках реакций, приводя к нарушениям фолат-зависимого метаболизма, эпигенетического программирования сайленсинга/экспрессии генов, и процессов нервно-психического развития [66]. Более того, присутствие аутоантител к FRa в организме матери будет дополнительно нарушать нормальные процессы эмбрионального и фетального развития, предрасполагая к возникновению дефектов нервной трубки (ДНТ) и развитию раннего детского аутизма [67]. Существуют исследования, подтверждающие корреляцию между недостатком фолатов в диете на ранней стадии беременности и развитием дефектов нервной трубки и аутизма у ребенка [10-13].

Последующее обследование группы детей с ранним детским аутизмом без неврологических отклонений показало, что уровни МТНФ в СМЖ у них не опускались до значений, отмеченных при сочетании младенческой ЦФН с низкоинтеллектуальным аутизмом, но все же были ниже нижней границы нормы, либо находились в нижней части референсного диапазона, и статистически значимо отличались от референсного диапазона концентрации фолата в ЦНС, рассчитанного для здоровых членов контрольной группы (рисунок 3). Титры аутоантител к FRa у них находились в том же диапазоне, что и у детей с младенческой ЦФН либо с сочетанием низкоинтеллектуального аутизма и неврологических отклонений. В отличие от почти полного отсутствия аутоиммунной реакции против FRa у аналогичных по возрасту детей и родителей, составляющих контрольную группу, в значительной доле семей с детьми, страдающими ранним детским аутизмом, у родителей была выявлена аутоиммунная реакция против FRa [2,43]. Таким образом, аутоиммунная реакция на FRa может возникать у ребенка с ранним детским аутизмом после рождения, и может отсутствовать либо присутствовать у одного либо обоих родителей. В отдельно взятой семье для каждой тройки (ребенок, отец, мать) возможны восемь различных комбинаций с наличием либо отсутствием аутоиммунной реакции на FRa [43].



**Рисунок 3.** Сравнение уровней метилфолата в спинномозговой жидкости и титров аутоантител к FRa при ЦФН с младенческим дебютом, аутизме с неврологическими нарушениями, раннем детском аутизме и при отсутствии заболеваний (контрольная группа).

В постнатальном периоде возникновение антител к FRa в возрасте от 1 до 2 лет приводит к развитию спастически-атактического синдрома ЦФН, сопровождающегося нарушениями способностей к обучению [68].

В возрасте от 2 до 5 лет аутоиммунная реакция к FRa была отмечена у небольшой части детей, страдающих синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), нарушениями процесса обучения, и, в некоторых случаях, нарушениями поведения. При неврологическом обследовании были выявлены отдельные признаки атактической походки и положительная проба Ромберга (личные наблюдения).

В подростковом либо взрослом периоде аутоиммунная реакция против FRa может создать условия для развития тяжелых психотических эпизодов и терапевтически-резистентной шизофрении, при этом наблюдаются выраженные колебания титров антител к FRa с периодом от 5 до 7 недель, соответственно концентрация фолата в ЦНС то снижается, то возвращается в норму в зависимости от титра антител к FRa на момент взятия образца ликвора. Первый случай был описан у ребенка, страдавшего кататонической шизофренией [69]. По данным наших

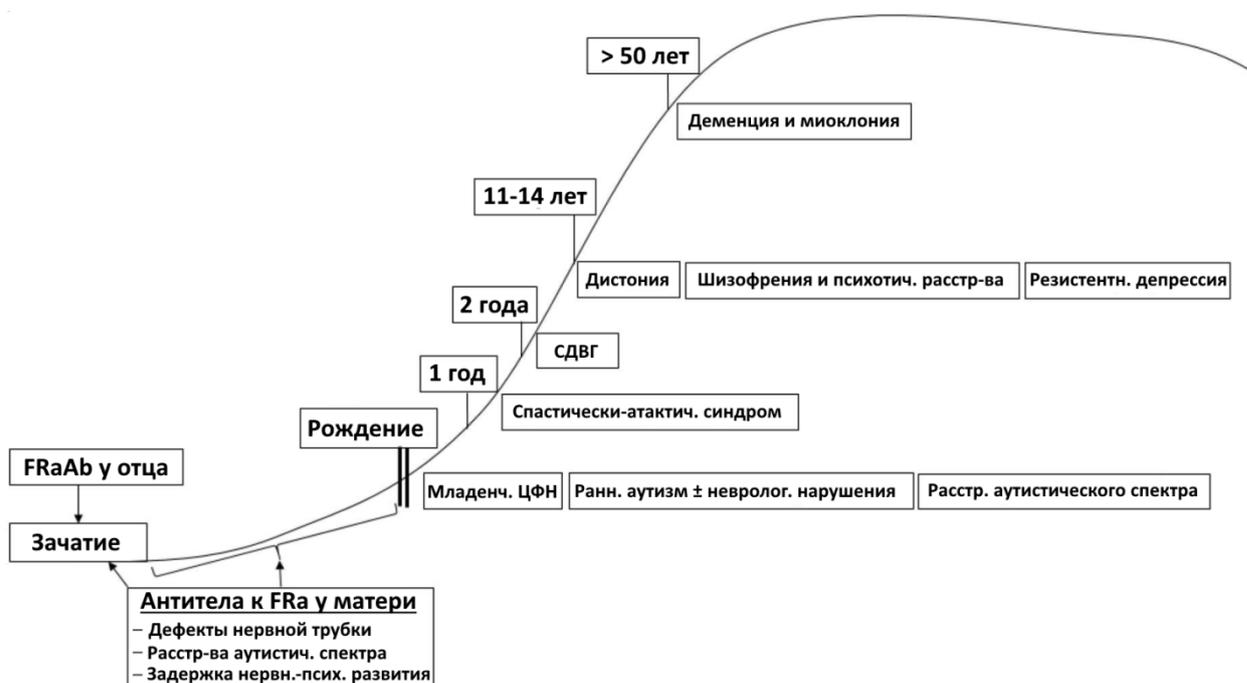
исследований, распространенность положительного титра аутоантител к FRa среди 20 пациентов с резистентной шизофрении составила до 85% [46].

Иные психические нарушения, при которых отмечалась аутоиммунная реакция на FRa, предрасполагающая к ЦФН, проявляют себя в виде тяжелой резистентной депрессии – так, в группе из 16 исследованных пациентов у девяти (56%) были обнаружены аутоантитела к FRa. При назначении фолиевой кислоты в таких случаях были отмечены некоторые улучшения [2].

Если у пациента наблюдается тяжелая дистония или паркинсонизм, ассоциированный с психическим заболеванием и не поддающийся терапии традиционными средствами, следует при назначении анализов и проведении дифференциальной диагностики уделять большое внимание возможному наличию ЦФН, вызванной аутоиммунной реакцией на FRa, поскольку ранее сообщалось о спорадических случаях с подобной картиной [70].

Описан один случай, при котором синдром ЦФН был выявлен у взрослой пациентки, страдающей деменцией и миоклонией [71]. Иных работ, связанных с изучением различных форм деменции или описанием единичных случаев, в литературе не обнаружено.

Таким образом, возникновение специфического неврологического или психиатрического расстройства, связанного с ЦФН, обусловленной аутоиммунной реакцией на FRa, зависит от возраста, в котором у пациента началась генерация аутоантител к FRa, и от того, присутствовала ли аутоиммунная реакция на FRa у родителей пациента – это особенно касается семей с детьми, страдающими расстройствами аутистического спектра (рисунок 4).



**Рисунок 4.** Возрастная классификация синдромов церебральной фолатной недостаточности.

## 6. Диагностические обследования

На основании возраста пациента, его анамнеза и данных медицинского обследования можно установить клинический диагноз или тип состояния. На этой начальной стадии зачастую бывает полезно провести дополнительные неврологические, психиатрические и психологические обследования для постановки точного диагноза. При подозрении на наличие одного из описанных выше синдромов ЦФН либо при упоминании в анамнезе резистентной дистонии, шизофрении или большого депрессивного расстройства, не поддающегося лечению традиционными методами, следует назначить дополнительные специфические обследования, такие как сканирование мозга, анализ ЭЭГ и нейрофизиологические исследования [2,3].

Первый диагностический шаг при подозрении на синдром ЦФН – назначение общего анализа крови, анализов на содержание фолата в сыворотке крови и эритроцитах, уровней витамина B12, лактата, гомоцистеина, а также других специфических исследований, вкпе с полным метаболическим скринингом с последующей люмбальной пункцией с целью измерения уровней глюкозы, белка, количества клеток в спинномозговой жидкости, а также уровней МТНФ, промежуточных и конечных продуктов метаболизма моноаминов (дофамина, серотонина), продуктов метаболизма птерина (неоптерина и биоптерина), и, в отдельных случаях, уровней лактата и аминокислот. При подтвержденном синдроме ЦФН уровни аутоантител блокирующего и связывающего типов к FRa в сыворотке следует измерить один раз либо несколько раз, поскольку с течением времени уровни антител к FRa могут изменяться. Бывает, что за отрицательным результатом при первом анализе следует положительный результат при последующем тестировании [46]. За три дня до анализа аутоантител к FRa следует обязательно исключить прием витаминных добавок, содержащих фолаты. При отрицательном титре антител к FRa следует исключить наличие митохондриальных дефектов, мутаций гена FOLR1, мутаций гена МТНFR и, в отдельных случаях, оценить наличие биомаркеров окислительного стресса и содержание наиболее распространенных антиоксидантных витаминов, а также ферментных кофакторов – железа, цинка, селена и марганца – необходимых для работы ферментов каталазы, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы.

В связи с этим следует подчеркнуть, что, например, при ЦФН с младенческим дебютом либо при аутизме не всегда необходимо производить люмбальную пункцию, следует сначала проверить сыворотку крови на наличие аутоантител к FRa, которые часто встречаются при таких состояниях и демонстрируют, согласно имеющимся данным, обратную корреляцию с уровнями МТНФ в спинномозговой жидкости [47].

Полный список обследований, необходимых для определения причин системной фолатной недостаточности либо синдрома ЦФН, может быть изменен врачом с учетом наиболее вероятного диагноза, поскольку несколько заболеваний можно исключить, исходя из данных анамнеза и на основании медицинского осмотра пациента (рисунок 5).

Церебральная фолатная недостаточность с дебютом в младенчестве, аутизм с неврологическими нарушениями, расстройства аутистического спектра	
Анализ сыворотки крови на аутоантитела к FRa	
Полное гематологическое исследование и общий анализ крови, фолат в сыворотке и эритроцитах, витамин B12 и гомоцистеин в плазме, оценка функционирования почек и печени, ТТГ, Т3, Т4, лактат, креатининкиназа	
Анализ содержания ферритина, меди, цинка, марганца, селена, алюминия	
Общий холестерин, аполипопротеин-В, коэнзим Q10, витамины А, В2, В6, D, С, Е и гамма-токоферол	
Антитела к глиадину	
Анализ гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТНFR) на мутации С667Т и А1298С	

Обратная корреляция между титром аутоантител к FRa в сыворотке (ось X) и фолатом в СМЖ (ось Y)

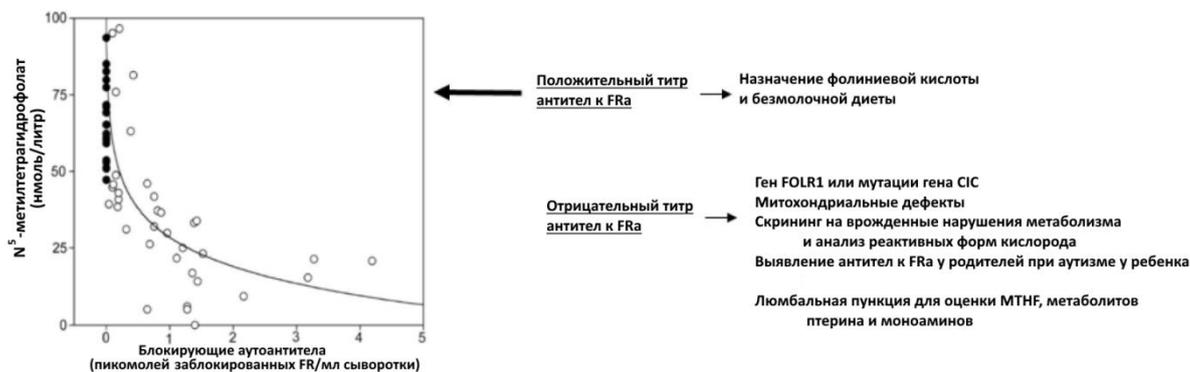


Рисунок 5. Диагностический алгоритм при младенческой ЦФН и аутистических синдромах.

## 7. Терапия

После диагностики синдрома ЦФН, вызванного аутоиммунной реакцией против FRa, следует немедленно начать терапию высокими фармакологическими дозами dl-фолиниевой кислоты (dl-5-формилтетрагидрофолат в суточной дозе 0.5-1 мг/кг массы тела с возможным увеличением до 2 мг/кг/сутки, но не более 50 мг/сутки), левофолиниевой кислоты (в суточной дозе 0.25-0.50 мг/кг массы тела), или эквивалентной дозой лево-5-метилтетрагидрофолата: последний не одобрен к медицинскому применению в Европе [1,18]. Следует проследить, чтобы терапия фолиниевой кислотой начиналась постепенно, с использованием в первый месяц дозы, равной половине от целевой, поскольку излишне резкое повышение концентрации фолата в мозге приведет к росту синтеза тетрагидробиоптерина и, как следствие, нейромедиаторов дофамина и серотонина, и избыточной стимуляции дофаминовых и серотониновых синапсов. Требуется около 6 недель для того, чтобы установился новый баланс между повысившимся синтезом нейромедиаторов и состоянием дофаминовых и серотониновых рецепторов, активность которых до этого была снижена. При излишне быстром наращивании дозы фолиниевой кислоты отмечаются клинические симптомы выраженной ажитации и агрессии. Если выраженные ажитация или агрессия после назначения фолиниевой кислоты не проходят, можно временно, на 2-3 месяца, добавить в схему терапии нейролептик рисперидон в низкой дозировке.

Еще одним методом терапии, который можно сочетать с назначением фолиниевой кислоты, является назначение диеты со строгим отказом от животного молока в пользу растительного молока и продуктов, для того, чтобы исключить попадание в организм растворимого фолатного рецептора, содержащегося в животных молочных продуктах [47]. К диетическому вмешательству можно приступить, как только будут завершены диагностические обследования (люмбальная пункция, забор крови, забор сыворотки крови на содержание антител к FRa), еще до получения результатов теста на уровень антител к FRa в сыворотке. Через 3-6 месяцев после назначения безмолочной диеты наблюдается значительное снижение уровня антител к FRa. Вместе с тем диетическое вмешательство не всегда осуществимо, потому что ребенок, в особенности ребенок с расстройством аутистического спектра, может отказаться от жесткой диеты либо оказаться не в состоянии ее переносить.

При младенческом синдроме ЦФН, обусловленном аутоиммунной реакцией на FRa, иногда может наблюдаться тяжелая дискинезия, частые эпилептические приступы, и, в редких случаях, некупируемый эпилептический статус. В таких неотложных ситуациях можно назначить терапию кортикостероидами для подавления аутоиммунной реакции на FRa до тех пор, пока не проявится терапевтический эффект от назначения фолиниевой кислоты и перехода на безмолочную диету. При этом состоянии было опробовано внутривенное введение гамма-глобулинов, однако имеющихся данных недостаточно для уверенного заключения о кратковременных и долговременных положительных эффектах терапии.

Наблюдение за детьми с младенческим синдромом ЦФН, получавшими фолиниевую кислоту, показало, что более раннее назначение терапии даёт более благоприятный результат. Постановка диагноза и начало терапии в возрасте до двух лет могут даже привести к исчезновению признаков и симптомов заболевания и к полному выздоровлению [45]. По этой причине при диагностике врачу следует проявлять особую настороженность, это позволит выявить и начать лечение синдрома ЦФН с младенческим дебютом как можно ранее.

Аналогичным образом, при развитии в младенчестве аутизма в сочетании с аутоантителами к FRa необходима ранняя диагностика пациента, чтобы как можно быстрее приступить к терапии фолиниевой кислотой и назначить диету с целью улучшения прогноза по исходу заболевания. Вместе с тем в случаях, когда аутоантитела обнаруживаются как у ребенка с аутизмом, так и у кого-либо из его родителей, применение фолиниевой кислоты не приводит к столь же быстрому восстановлению нервных функций и ослаблению основных симптомов и признаков аутизма. Наконец, наблюдается негативный эффект при наличии антител к FRa у обоих родителей – при этом у пациента отмечается неблагоприятный исход и прогноз, несмотря на терапию фолиниевой кислотой и диету [43]. Таким образом, если через четыре месяца после назначения фолиниевой кислоты у ребенка не отмечается значительного улучшения состояния,

следует рассмотреть возможность тестирования обоих родителей на наличие антител к FRa в сыворотке крови для выяснения причин плохого ответа на терапию [43]. Если терапия не дает какого-либо улучшения, следует рассмотреть возможность осуществления дополнительных метаболических и генетических тестов, поскольку на данный момент известно более 1000 различных генетических причин развития расстройств аутистического спектра [72] (смотри также генетическую базу данных SFARI). На ранней стадии диагностического процесса следует задуматься о дополнительном тестировании на наличие врожденных патологий метаболизма и генетических причин расстройств аутистического спектра, если у пациента отмечаются черты дизморфизма и при этом присутствуют пороки развития органов, родители пациента состоят в кровном родстве, либо если заболевание также отмечено у иных родственников первой степени родства по отношению к пациенту. Применение новых генетических методик (матричная сравнительная геномная гибридизация и полноэкзомное секвенирование) может помочь в выявлении генетически-обусловленных состояний, принадлежащих к этой группе болезней [72].

При синдроме ЦФН, обусловленном мутациями, которые вызывают потерю функции FOLR1, отмечается очень сильное снижение концентрации МТНФ в СМЖ – ниже 10 нмоль/л; в связи с этим для восстановления концентрации фолата в тканях мозга и снижения клинических проявлений болезни требуются более высокие дозы препарата, до 5-7 мг/кг в сутки [73]. При врожденной мальабсорбции фолатов, вызываемой мутациями гена PCFT, для коррекции сниженных уровней фолата в плазме крови и спинномозговой жидкости требуется назначение столь же высоких доз фолиниевой кислоты внутримышечно [16].

При синдроме ЦФН, ассоциированном с митохондриальными дефектами, например, с болезнью Альперса или синдромом Кернса-Сейра, назначение фолиниевой кислоты дает некоторый терапевтический ответ с различным исходом, или по крайней мере приводит к стабилизации состояния [48-51]. Добавление антиоксидантов может дать дополнительную пользу в борьбе с окислительным стрессом, однако в настоящее время еще нет данных, демонстрирующих значимое улучшение состояния при добавлении этих средств [51].

У многих детей, страдающих аутизмом, отмечаются выборочные проблемы с приемом пищи, недостатком нутриентов, витаминов и микроэлементов, поэтому в процессе диагностики следует систематически оценить наличие этих факторов. Описан ряд случаев раннего аутизма, при которых у ребенка и родителей отсутствовали аутоантитела к FRa, но выявлялась недостаточность витамина B12, либо нескольких витаминов, а также минералов и микроэлементов [62]. Ввиду того, что витамины С, Е, гамма-токоферол, кофермент Q10, а также железо, медь, цинк, марганец и селен играют роль нейтрализаторов свободных радикалов или выступают кофакторами антиоксидантных ферментов, при их недостатке концентрация реактивных форм кислорода возрастает, приводя к нарушению промежуточных реакций фолатного метаболизма и механизмов фолатного транспорта, связанных с FRa и RFC1. Следовательно, обязательным условием для успешной терапии и ведения пациентов с синдромами ЦФН является восполнение недостающих элементов [62,74].

Дефицит витамина D – часто встречающееся состояние, при котором снижается экспрессия гена RFC1, обеспечивающего альтернативный путь переноса восстановленных фолатов через гематоэнцефалический барьер в условиях повышенной концентрации фолата в плазме крови. Следовательно, коррекция дефицита витамина D является крайне важной задачей наряду с терапией синдромов ЦФН фолиниевой кислотой [75].

Витаминные препараты, содержащие рибофлавин, назначают в высоких дозировках с целью повышения активности фермента МТНФР при наличии гомозиготной мутации С677Т или сложных гетерозиготных мутаций С677Т и А1298С, снижающих активность МТНФР на 50-60% и приводящих к повышению концентрации гомоцистеина. После того, как фолиниевая кислота (5-формилтетрагидрофолат) проходит через две метаболические реакции и преобразуется в 5,10-метилентетрагидрофолат, рибофлавин-зависимый фермент МТНФР осуществляет восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата до 5-метилтетрагидрофолата. При наличии указанных распространенных мутаций, приводящих к снижению активности МТНФР на 50-60%, содержание МТНФ в фолатном пуле плазмы крови снижено, и это нарушает перенос фолата в ткани мозга,

поскольку МТНФ является единственной восстановленной формой фолата, способной преодолевать гематоэнцефалический барьер. В таких случаях часть дозы фолиевой кислоты следует заменить эквивалентным количеством лево-метилтетрагидрофолата [76-79].

У пациентов с резистентными синдромами психотического или шизофренического типа часто обнаруживаются аутоантитела к FRa с колеблющимся титром, при этом во время фаз повышенного титра у пациентов развивается церебральная фолатная недостаточность со снижением производства тетрагидробиоптерина и последующим снижением синтеза серотонина, дофамина и оксида азота, а при снижении титров антител к FRa отмечается увеличение производства тетрагидробиоптерина и усиление активности биогенных моноаминов. Подозревается наличие связи этих процессов с клиническим течением заболевания – такой связью можно объяснить наличие периодов, в течение которых отмечаются негативные либо позитивные симптомы [2,46].

Аутоиммунная реакция на FRa может быть выявлена при большом депрессивном расстройстве – в таких случаях положена терапия большими дозами фолиевой кислоты [2].

## 8. Перспективы

Одним из важных аспектов клинического ведения младенческого синдрома ЦФН, аутизма с неврологическими нарушениями или раннего детского аутизма является необходимость в повышенной осведомленности, особенно когда пациент является ребенком младшего возраста. Осведомленность нужна для как можно более ранней диагностики этих состояний, поскольку ранее назначение фолиевой кислоты при наличии аутоиммунной реакции на FRa, часто встречающейся при данных заболеваниях, значительно улучшает терапевтический исход [74].

Более того, наличие положительного титра аутоантител к FRa у одного или обоих родителей ухудшает прогноз для пациента. У большинства родителей, являющихся носителями антител, симптомы отсутствуют [44]. При планировании беременности будущие родители, являющиеся носителями аутоантител, должны получать небольшие дозы фолиевой кислоты – до 3.75 мг левофолиевой кислоты в сутки. Терапия должна быть начата за три месяца до зачатия, и в случае, если носителем аутоантител к FRa является будущая мать, должна быть продолжена до конца беременности. Согласно предварительным результатам, полученным при исследовании трёх семей, в которых первый ребенок страдал ранним детским аутизмом, а у родителей были выявлены положительные титры аутоантител к FRa, назначение фолиевой кислоты родителям привело к рождению пятерых совершенно здоровых детей (рисунок 6). Перед планированием второй беременности следует обязательно обращаться за генетической консультацией для исключения возможных генетически-обусловленных причин аутизма.

При наличии у ребенка синдрома ЦФН и редких врожденных нарушений метаболизма следует рассмотреть возможное присутствие генетических патологий, нарушающих работу генов FOLR1 и CIC, распространенных мутаций гена MTHFR, а также митохондриальных дефектов и повышенных уровней реактивных форм кислорода. С этой целью можно прибегнуть к предложенному выше диагностическому алгоритму, включающему анализ спинномозговой жидкости. Ранняя постановка диагноза и начало лечения играют ключевую роль в достижении более благоприятного исхода. Следует рассмотреть возможность скрининга образцов материнской крови и пуповинной крови на наличие антител к FRa, с последующим мониторингом ребенка на наличие антител к FRa в возрасте 6, 12, и 24 месяцев. Профилактика развития синдрома ЦФН и расстройств аутистического спектра у ребенка вполне возможна при скрининге потенциальных родителей на наличие антител к FRa и анализе соответствующих генов, и при назначении фолиевой кислоты до зачатия. Высказанные предположения требуют проведения надлежащих клинических исследований, которые позволили бы подтвердить эффективность раннего вмешательства.

Мы начали осуществлять анализ детей с младенческой формой ЦФН, используя полноэкзомный скрининг пациентов и их родителей. Ожидается получение данных о возможных

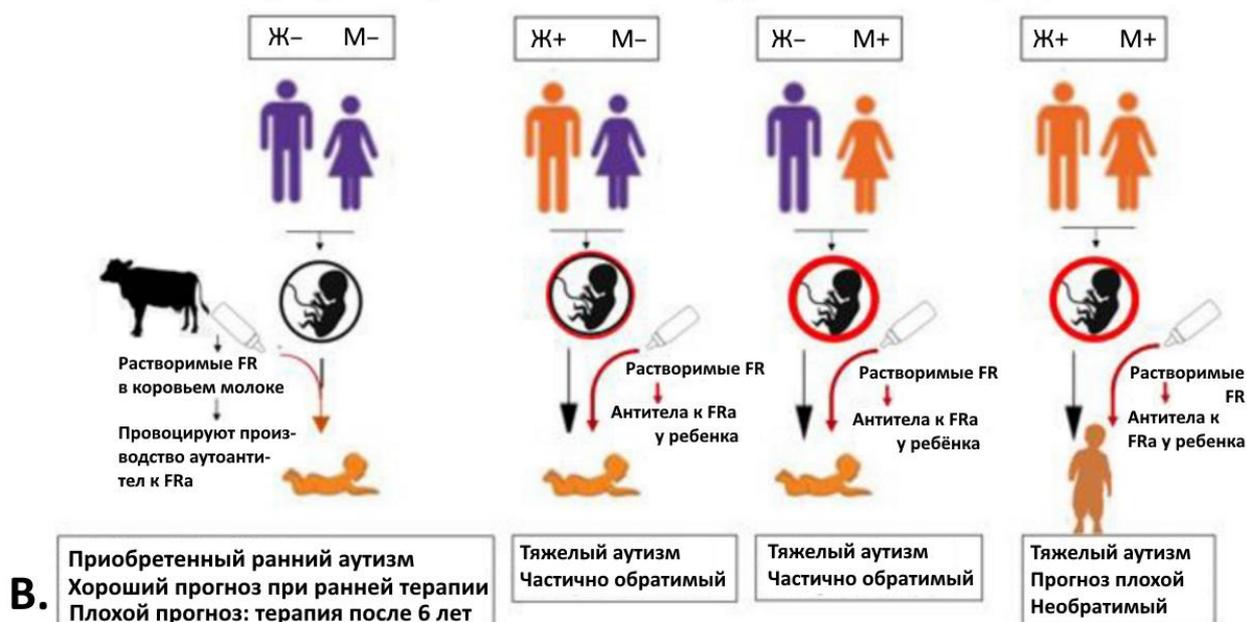
наследственных факторах, приводящих к появлению этих расстройств нервно-психического развития и возникновению аутоиммунной реакции на FRa.

**A.**

Три семьи  
 Первый ребенок - с аутизмом и положит. титром аутоантител к FRa в сыворотке  
 Генет. анализ на CNV и известные гены, ассоц. с аутизмом: без отклонений  
 Был проведен анализ родителей на титр аутоантител к FRa в сыворотке

	Ребенок с аутизмом	Мать	Отец	Сиблинги - после назначения фолиниевой к-ты
Семья I	+	+	-	2 здоровых сестры и 1 здоровый брат
Семья II	+	+	+	1 здоровая сестра
Семья III	+	+	-	1 здоровый брат

### Профиль аутоантител к FRa у ребенка и его родителей



**Рисунок 6. (А).** Генетическое консультирование по результатам тестирования на аутоантитела к FRa у первого ребёнка с аутизмом и его родителей с целью профилактики повторного развития аутизма у последующих детей. **(В).** Различные ситуации с позитивным титром аутоантител к FRa у ребенка и родителей.

**Вклад авторов:** Разработка концепции, формальный анализ, расследование, курирование данных – V.T.R.; написание статьи (составление черновика рукописи), написание статьи (проверка и редактирование) – V.T.R. и E.V.Q.; Все авторы ознакомились с опубликованной версией рукописи и одобрили её.

**Финансирование:** Внешнего финансирования не потребовалось.

**Заявление экспертного совета организации:** неприменимо.

**Заявление об информированном согласии:** Информированное согласие было получено у всех субъектов, описываемых в настоящем исследовании.

**Заявление о доступности данных:** неприменимо.

**Конфликты интересов:** Авторы сообщают об отсутствии конфликтов интересов.

**Русский перевод:** Тимеев Артем Геннадьевич, Екатеринбург, 13 октября 2022 года, cukettle@gmail.com

## Список литературы

1. Ramaekers, V.T.; Blau, N. Cerebral folate deficiency. *Dev. Med. Child Neurol.* 2004, 46, 843–851. [CrossRef]
2. Ramaekers, V.T.; Sequeira, J.M.; Quadros, E.V. The basis for folinic acid treatment in neuropsychiatric disorders. *Biochimie* 2016, 126, 79–90. [CrossRef]
3. Ramaekers, V.; Sequeira, J.M.; Quadros, E.V. Clinical recognition and aspects of the cerebral folate deficiency syndromes. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013, 51, 497–511. [CrossRef]
4. Grapp, M.; Wrede, A.; Schweizer, M.; Hüwel, S.; Galla, H.J.; Snaidero, N.; Simons, M.; Bückers, J.; Low, P.S.; Urlaub, H.; et al. Choroid plexus transcytosis and exosome shuttling deliver folate into brain parenchyma. *Nat. Commun.* 2013, 4, 2123. [CrossRef] [PubMed]
5. Castaño, E.; Caviades, L.; Hirsch, S.; Llanos, M.; Iñiguez, G.; Ronco, A.M. Folate Transporters in Placentas from Preterm Newborns and Their Relation to Cord Blood Folate and Vitamin B12 Levels. *PLoS ONE* 2017, 12, e0170389. [CrossRef] [PubMed]
6. Frye, R.E.; Wynne, R.; Rose, S.; Slattery, J.; Delhey, L.; Tippett, M.; Kahler, S.G.; Bennuri, S.C.; Melnyk, S.; Sequeira, J.M.; et al. Thyroid dysfunction in children with autism spectrum disorder is associated with folate receptor  $\alpha$  autoimmune disorder. *J. Neuroendocrinol.* 2017, 29, 1–12. [CrossRef] [PubMed]
7. Weitman, S.D.; Weinberg, A.G.; Coney, L.R.; Zurawski, V.R.; Jennings, D.S.; Kamen, B.A. Cellular localization of the folate receptor: Potential role in drug toxicity and folate homeostasis. *Cancer Res.* 1992, 52, 6708–6711. [PubMed]
8. Wills, L. Treatment of “pernicious anaemia of pregnancy” and “tropical anaemia” with special reference to yeast extract as a curative agent. 1931. *Natl. Med. J. India* 2013, 26, 117–122.
9. Rosenberg, I.H. A history of the isolation and identification of folic acid (folate). *Ann. Nutr. Metab.* 2012, 61, 231–235. [CrossRef]
10. Molloy, A.M.; Kirke, P.N.; Brody, L.C.; Scott, J.M.; Mills, J.L. Effects of folate and vitamin B12 deficiencies during pregnancy on fetal, infant, and child development. *Food Nutr. Bull.* 2008, 29 (Suppl. 2), S101–S111, discussion S112. [CrossRef]
11. Liu, X.; Zou, M.; Sun, C.; Wu, L.; Chen, W.X. Prenatal Folic Acid Supplements and Offspring’s Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis and Meta-regression. *J. Autism Dev. Disord.* 2022, 52, 522–539. [CrossRef]
12. Schmidt, R.J.; Tancredi, D.J.; Ozonoff, S.; Hansen, R.L.; Hartiala, J.; Allayee, H.; Schmidt, L.C.; Tassone, F.; Hertz-Picciotto, I. Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012, 96, 80–89. [CrossRef]
13. Surén, P.; Roth, C.; Bresnahan, M.; Haugen, M.; Hornig, M.; Hirtz, D.; Lie, K.K.; Lipkin, W.I.; Magnus, P.; Reichborn-Kjennerud, T.; et al. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA* 2013, 309, 570–577. [CrossRef]
14. Qiu, A.; Jansen, M.; Sakaris, A.; Min, S.H.; Chattopadhyay, S.; Tsai, E.; Sandoval, C.; Zhao, R.; Akabas, M.H.; Goldman, I.D. Identification of an intestinal folate transporter and the molecular basis for hereditary folate malabsorption. *Cell* 2006, 127, 917–928. [CrossRef] [PubMed]
15. Lanzkowsky, P. Congenital malabsorption of folate. *Am. J. Med.* 1970, 48, 580–583. [CrossRef]
16. Lubout, C.M.A.; Goorden, S.M.I.; van den Hurk, K.; Jaeger, B.; Jager, N.G.L.; van Koningsbruggen, S.; Chegary, M.; van Karnebeek, C.D.M. Successful Treatment of Hereditary Folate Malabsorption With Intramuscular Folinic Acid. *Pediatr. Neurol.* 2020, 102, 62–66. [CrossRef]

17. Ramaekers, V.T.; Segers, K.; Sequeira, J.M.; Koenig, M.; Van Maldergem, L.; Bours, V.; Kornak, U.; Quadros, E.V. Genetic assessment and folate receptor autoantibodies in infantile-onset cerebral folate deficiency (CFD) syndrome. *Mol. Genet. Metab.* 2018, *124*, 87–93. [CrossRef]
18. Ramaekers, V.T.; Häusler, M.; Opladen, T.; Heimann, G.; Blau, N. Psychomotor retardation, spastic paraplegia, cerebellar ataxia and dyskinesia associated with low 5-methyltetrahydrofolate in cerebrospinal fluid: A novel neurometabolic condition responding to folinic acid substitution. *Neuropediatrics* 2002, *33*, 301–308. [CrossRef] [PubMed]
19. Moretti, P.; Sahoo, T.; Hyland, K.; Bottiglieri, T.; Peters, S.; Del Gaudio, D.; Roa, B.; Curry, S.; Zhu, H.; Finnell, R.H.; et al. Cerebral folate deficiency with developmental delay, autism, and response to folinic acid. *Neurology* 2005, *64*, 1088–1090. [CrossRef] [PubMed]
20. Bailey, R.L.; West, K.P., Jr.; Black, R.E. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Ann. Nutr. Metab.* 2015, *66* (Suppl. 2), 22–33. [CrossRef]
21. Hoyumpa, A.M. Mechanisms of vitamin deficiencies in alcoholism. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1986, *10*, 573–581. [CrossRef] [PubMed]
22. Treasure, J.; Duarte, T.A.; Schmidt, U. Eating disorders. *Lancet* 2020, *395*, 899–911. [CrossRef]
23. Howard, M.R.; Turnbull, A.J.; Morley, P.; Hollier, P.; Webb, R.; Clarke, A. A prospective study of the prevalence of undiagnosed coeliac disease in laboratory defined iron and folate deficiency. *J. Clin. Pathol.* 2002, *55*, 754–757. [CrossRef]
24. Pan, Y.; Liu, Y.; Guo, H.; Jabir, M.S.; Liu, X.; Cui, W.; Li, D. Associations between Folate and Vitamin B12 Levels and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Nutrients* 2017, *9*, 382. [CrossRef]
25. Heap, B.J.; Mumford, J.D. Chronic giardiasis with vitamin B12 and folate deficiency presenting with psychiatric symptoms. *J. R. Army Med. Corps* 1989, *135*, 25–26. [CrossRef]
26. Adan, R.A.H.; van der Beek, E.M.; Buitelaar, J.K.; Cryan, J.F.; Hebebrand, J.; Higgs, S.; Schellekens, H.; Dickson, S.L. Nutritional psychiatry: Towards improving mental health by what you eat. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2019, *29*, 1321–1332. [CrossRef]
27. Williamson, K.; Kilner, K.; Clibbens, N. A comparison of the nutrient intake of a community-dwelling first-episode psychosis cohort, aged 19–64 years, with data from the UK population. *J. Nutr. Sci.* 2015, *4*, e28. [CrossRef]
28. Visentin, M.; Zhao, R.; Goldman, I.D. The antifolates. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2012, *26*, 629–648. [CrossRef]
29. Fernández-Villa, D.; Aguilar, M.R.; Rojo, L. Folic Acid Antagonists: Antimicrobial and Immunomodulating Mechanisms and Applications. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, *20*, 4996. [CrossRef]
30. Klipstein, F.A.; Berlinger, F.C.; Reed, L.J. Folate deficiency associated with drug therapy for tuberculosis. *Blood* 1967, *29*, 697–712. [CrossRef]
31. Opladen, T.; Blau, N.; Ramaekers, V.T. Effect of antiepileptic drugs and reactive oxygen species on folate receptor 1 (FOLR1)-dependent 5-methyltetrahydrofolate transport. *Mol. Genet. Metab.* 2010, *101*, 48–54. [CrossRef] [PubMed]
32. Taher, J.; Naranian, T.; Poon, Y.Y.; Merola, A.; Mestre, T.; Suchowersky, O.; Kulasingam, V.; Fasano, A. Vitamins and Infusion of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel. *Can. J. Neurol. Sci.* 2022, *49*, 19–28. [CrossRef] [PubMed]
33. Bräutigam, C.; Wevers, R.A.; Hyland, K.; Sharma, R.K.; Knust, A.; Hoffman, G.F. The influence of L-dopa on methylation capacity in aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: Biochemical findings in two patients. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2000, *23*, 321–324. [CrossRef] [PubMed]
34. Fattal-Valevski, A.; Bassan, H.; Korman, S.H.; Lerman-Sagie, T.; Gutman, A.; Harel, S. Methylene tetrahydrofolate reductase deficiency: Importance of early diagnosis. *J. Child Neurol.* 2000, *15*, 539–543. [CrossRef]
35. Kang, S.S.; Wong, P.W.; Susmano, A.; Sora, J.; Norusis, M.; Ruggie, N. Thermolabile methylene tetrahydrofolate reductase: An inherited risk factor for coronary artery disease. *Am. J. Hum. Genet.* 1991, *48*, 536–545. [PubMed]
36. Frosst, P.; Blom, H.J.; Milos, R.; Goyette, P.; Sheppard, C.A.; Matthews, R.G.; Boers, G.J.; Den Heijer, M.; Kluijtmans, L.A.; van den Heuvel, L.P.; et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: A common mutation in methylene tetrahydrofolate reductase. *Nat. Genet.* 1995, *10*, 111–113. [CrossRef]

37. Banka, S.; Blom, H.J.; Walter, J.; Aziz, M.; Urquhart, J.; Clouthier, C.M.; Rice, G.I.; de Brouwer, A.P.; Hilton, E.; Vassallo, G.; et al. Identification and characterization of an inborn error of metabolism caused by dihydrofolate reductase deficiency. *Am. J. Hum. Genet.* 2011, 88, 216–225. [CrossRef] [PubMed]
38. Cario, H.; Smith, D.E.; Blom, H.; Blau, N.; Bode, H.; Holzmann, K.; Pannicke, U.; Hopfner, K.P.; Rump, E.M.; Ayric, Z.; et al. Dihydrofolate reductase deficiency due to a homozygous DHFR mutation causes megaloblastic anemia and cerebral folate deficiency leading to severe neurologic disease. *Am. J. Hum. Genet.* 2011, 88, 226–231. [CrossRef]
39. Hilton, J.F.; Christensen, K.E.; Watkins, D.; Raby, B.A.; Renaud, Y.; De la Luna, S.; Estivill, X.; MacKenzie, R.E.; Hudson, T.J.; Rosenblatt, D.S. The molecular basis of glutamate formiminotransferase deficiency. *Hum. Mutat.* 2003, 22, 67–73. [CrossRef]
40. Bidla, G.; Watkins, D.; Chéry, C.; Froese, D.S.; Ells, C.; Kerachian, M.; Saskin, A.; Christensen, K.E.; Gilfix, B.M.; Guéant, J.L.; et al. Biochemical analysis of patients with mutations in MTHFD1 and a diagnosis of methylenetetrahydrofolate dehydrogenase 1 deficiency. *Mol. Genet. Metab.* 2020, 130, 179–182. [CrossRef]
41. Ramaekers, V.T.; Rothenberg, S.P.; Sequeira, J.M.; Opladen, T.; Blau, N.; Quadros, E.V.; Selhub, J. Autoantibodies to folate receptors in the cerebral folate deficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2005, 352, 1985–1991. [CrossRef]
42. Sequeira, J.M.; Ramaekers, V.T.; Quadros, E.V. The diagnostic utility of folate receptor autoantibodies in blood. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013, 51, 545–554. [CrossRef]
43. Bobrowski-Khoury, N.; Ramaekers, V.T.; Sequeira, J.M.; Quadros, E.V. Folate Receptor Alpha Autoantibodies in Autism Spectrum Disorders: Diagnosis, Treatment and Prevention. *J. Pers. Med.* 2021, 11, 710. [CrossRef] [PubMed]
44. Ramaekers, V.T.; Quadros, E.V.; Sequeira, J.M. Role of folate receptor autoantibodies in infantile autism. *Mol. Psychiatry* 2013, 18, 270–271. [CrossRef] [PubMed]
45. Ramaekers, V.T.; Blau, N.; Sequeira, J.M.; Nassogne, M.C.; Quadros, E.V. Folate receptor autoimmunity and cerebral folate deficiency in low-functioning autism with neurological deficits. *Neuropediatrics* 2007, 38, 276–281. [CrossRef] [PubMed]
46. Ramaekers, V.T.; Thöny, B.; Sequeira, J.M.; Anseau, M.; Philippe, P.; Boemer, F.; Bours, V.; Quadros, E.V. Folinic acid treatment for schizophrenia associated with folate receptor autoantibodies. *Mol. Genet. Metab.* 2014, 113, 307–314. [CrossRef]
47. Ramaekers, V.T.; Sequeira, J.M.; Blau, N.; Quadros, E.V. A milk-free diet downregulates folate receptor autoimmunity in cerebral folate deficiency syndrome. *Dev. Med. Child Neurol.* 2008, 50, 346–352. [CrossRef]
48. Garcia-Cazorla, A.; Quadros, E.V.; Nascimento, A.; Garcia-Silva, M.T.; Briones, P.; Montoya, J.; Ormazábal, A.; Artuch, R.; Sequeira, J.M.; Blau, N.; et al. Mitochondrial diseases associated with cerebral folate deficiency. *Neurology* 2008, 70, 1360–1362. [CrossRef]
49. Quijada-Fraile, P.; O’Callaghan, M.; Martín-Hernández, E.; Montero, R.; Garcia-Cazorla, À.; de Aragón, A.M.; Muchart, J.; Málaga, I.; Pardo, R.; García-Gonzalez, P.; et al. Follow-up of folinic acid supplementation for patients with cerebral folate deficiency and Kearns-Sayre syndrome. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2014, 9, 217. [CrossRef]
50. Hasselmann, O.; Blau, N.; Ramaekers, V.T.; Quadros, E.V.; Sequeira, J.M.; Weissert, M. Cerebral folate deficiency and CNS inflammatory markers in Alpers disease. *Mol. Genet. Metab.* 2010, 99, 58–61. [CrossRef]
51. Ramaekers, V.T.; Weis, J.; Sequeira, J.M.; Quadros, E.V.; Blau, N. Mitochondrial complex I encephalomyopathy and cerebral 5-methyltetrahydrofolate deficiency. *Neuropediatrics* 2007, 38, 184–187. [CrossRef]
52. Steinfeld, R.; Grapp, M.; Kraetzner, R.; Dreha-Kulaczewski, S.; Helms, G.; Dechent, P.; Wevers, R.; Grosso, S.; Gärtner, J. Folate receptor alpha defect causes cerebral folate transport deficiency: A treatable neurodegenerative disorder associated with disturbed myelin metabolism. *Am. J. Hum. Genet.* 2009, 85, 354–363. [CrossRef]

53. Cao, X.; Wolf, A.; Kim, S.E.; Cabrera, R.M.; Wlodarczyk, B.J.; Zhu, H.; Parker, M.; Lin, Y.; Steele, J.W.; Han, X.; et al. CIC de novo loss of function variants contribute to cerebral folate deficiency by downregulating FOLR1 expression. *J. Med. Genet.* 2021, 58, 484–494. [CrossRef]
54. Häusler, M.G.; Jaeken, J.; Mönch, E.; Ramaekers, V.T. Phenotypic heterogeneity and adverse effects of serine treatment in 3-phosphoglycerate dehydrogenase deficiency: Report on two siblings. *Neuropediatrics* 2001, 32, 191–195. [CrossRef]
55. Rodan, L.H.; Qi, W.; Ducker, G.S.; Demirbas, D.; Laine, R.; Yang, E.; Walker, M.A.; Eichler, F.; Rabinowitz, J.D.; Anselm, I.; et al. 5,10-methenyltetrahydrofolate synthetase deficiency causes a neurometabolic disorder associated with microcephaly, epilepsy, and cerebral hypomyelination. *Mol. Genet. Metab.* 2018, 125, 118–126. [CrossRef] [PubMed]
56. Ponzzone, A.; Spada, M.; Ferraris, S.; Dianzani, I.; de Sanctis, L. Dihydropteridine reductase deficiency in man: From biology to treatment. *Med. Res. Rev.* 2004, 24, 127–150. [CrossRef] [PubMed]
57. Leeming, R.J.; Hall, K. Dihydropteridine Reductase and Folate Metabolism Revisited. *Pteridines* 2010, 21, 84–85. [CrossRef]
58. Loens, S.; Chorbadzhieva, E.; Kleimann, A.; Dressler, D.; Schrader, C. Effects of levodopa/carbidopa intestinal gel versus oral levodopa/carbidopa on B vitamin levels and neuropathy. *Brain Behav.* 2017, 7, e00698. [CrossRef] [PubMed]
59. Ramaekers, V.T.; Hansen, S.I.; Holm, J.; Opladen, T.; Senderek, J.; Häusler, M.; Heimann, G.; Fowler, B.; Maiwald, R.; Blau, N. Reduced folate transport to the CNS in female Rett patients. *Neurology* 2003, 61, 506–515. [CrossRef]
60. Blau, N.; Bonafé, L.; Krägeloh-Mann, I.; Thöny, B.; Kierat, L.; Häusler, M.; Ramaekers, V. Cerebrospinal fluid pterins and folates in Aicardi-Goutières syndrome: A new phenotype. *Neurology* 2003, 61, 642–647. [CrossRef]
61. Deth, R.; Muratore, C.; Benzecry, J.; Power-Charnitsky, V.A.; Waly, M. How environmental and genetic factors combine to cause autism: A redox/methylation hypothesis. *Neurotoxicology* 2008, 29, 190–201. [CrossRef]
62. Ramaekers, V.T.; Sequeira, J.M.; Thöny, B.; Quadros, E.V. Oxidative Stress, Folate Receptor Autoimmunity, and CSF Findings in Severe Infantile Autism. *Autism Res. Treat.* 2020, 2020, 9095284. [CrossRef]
63. Kuhn, D.M.; Sykes, C.E.; Geddes, T.J.; Jaunarajs, K.L.; Bishop, C. Tryptophan hydroxylase 2 aggregates through disulfide cross-linking upon oxidation: Possible link to serotonin deficits and non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 2011, 116, 426–437. [CrossRef] [PubMed]
64. Muratore, C.R.; Hodgson, N.W.; Trivedi, M.S.; Abdolmaleky, H.M.; Persico, A.M.; Lintas, C.; De la Monte, S.; Deth, R.C. Age-dependent decrease and alternative splicing of methionine synthase mRNA in human cerebral cortex and an accelerated decrease in autism. *PLoS ONE* 2013, 8, e56927. [CrossRef]
65. Cooke, M.S.; Evans, M.D.; Dizdaroglu, M.; Lunec, J. Oxidative DNA damage: Mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J.* 2003, 17, 1195–1214. [CrossRef]
66. Guéant, J.L.; Namour, F.; Guéant-Rodriguez, R.M.; Daval, J.L. Folate and fetal programming: A play in epigenomics? *Trends Endocrinol. Metab.* 2013, 24, 279–289. [CrossRef]
67. Rothenberg, S.P.; Da Costa, M.P.; Sequeira, J.M.; Cracco, J.; Roberts, J.L.; Weedon, J.; Quadros, E.V. Autoantibodies against folate receptors in women with a pregnancy complicated by a neural-tube defect. *N. Engl. J. Med.* 2004, 350, 134–142. [CrossRef]
68. Hansen, F.J.; Blau, N. Cerebral folate deficiency: Life-changing supplementation with folinic acid. *Mol. Genet. Metab.* 2005, 84, 371–373. [CrossRef]
69. Ho, A.; Michelson, D.; Aaen, G.; Ashwal, S. Cerebral folate deficiency presenting as adolescent catatonic schizophrenia: A case report. *J. Child Neurol.* 2010, 25, 898–900. [CrossRef]
70. Masingue, M.; Benoist, J.F.; Roze, E.; Moussa, F.; Sedel, F.; Lubetzki, C.; Nadjar, Y. Cerebral folate deficiency in adults: A heterogeneous potentially treatable condition. *J. Neurol. Sci.* 2019, 396, 112–118. [CrossRef]
71. Sadighi, Z.; Butler, I.J.; Koenig, M.K. Adult-onset cerebral folate deficiency. *Arch. Neurol.* 2012, 69, 778–779. [CrossRef] [PubMed]

72. Chiurazzi, P.; Kiani, A.K.; Miertus, J.; Paolacci, S.; Barati, S.; Manara, E.; Stuppia, L.; Gurrieri, F.; Bertelli, M. Genetic analysis of intellectual disability and autism. *Acta Biomed.* 2020, 91, e2020003.
73. Delmelle, F.; Thöny, B.; Clapuyt, P.; Blau, N.; Nassogne, M.C. Neurological improvement following intravenous high-dose folinic acid for cerebral folate transporter deficiency caused by FOLR-1 mutation. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2016, 20, 709–713. [CrossRef]
74. Ramaekers, V.T.; Sequeira, J.M.; DiDuca, M.; Vrancken, G.; Thomas, A.; Philippe, C.; Peters, M.; Jadot, A.; Quadros, E.V. Improving Outcome in Infantile Autism with Folate Receptor Autoimmunity and Nutritional Derangements: A Self-Controlled Trial. *Autism Res. Treat.* 2019, 2019, 7486431. [CrossRef]
75. Alam, C.; Hoque, M.T.; Finnell, R.H.; Goldman, I.D.; Bendayan, R. Regulation of Reduced Folate Carrier (RFC) by Vitamin D Receptor at the Blood-Brain Barrier. *Mol. Pharm.* 2017, 14, 3848–3858. [CrossRef]
76. Vidmar Golja, M.; Šmid, A.; Karas Kuželićki, N.; Trontelj, J.; Geršak, K.; Mlinarić-Raščan, I. Folate Insufficiency Due to MTHFR Deficiency Is Bypassed by 5-Methyltetrahydrofolate. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 2836. [CrossRef] [PubMed]
77. Knowles, L.; Morris, A.A.; Walter, J.H. Treatment with Mefolate (5-Methyltetrahydrofolate), but Not Folic Acid or Folinic Acid, Leads to Measurable 5-Methyltetrahydrofolate in Cerebrospinal Fluid in Methylene tetrahydrofolate Reductase Deficiency. *JIMD Rep.* 2016, 29, 103–107.
78. McAuley, E.; McNulty, H.; Hughes, C.; Strain, J.J.; Ward, M. Riboflavin status, MTHFR genotype and blood pressure: Current evidence and implications for personalised nutrition. *Proc. Nutr. Soc.* 2016, 75, 405–414. [CrossRef]
79. McNulty, H.; Dowey, L.R.C.; Strain, J.J.; Dunne, A.; Ward, M.; Molloy, A.M.; McAnena, L.B.; Hughes, J.P.; Hannon-Fletcher, M.; Scott, J.M. Riboflavin lowers homocysteine in individuals homozygous for the MTHFR 677C->T polymorphism. *Circulation* 2006, 113, 74–80. [CrossRef]