

Д. В. МАЛЬЦЕВ¹, О. О. ГУРЖІЙ²¹ Інститут експериментальної і клінічної медицини
Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця, Київ² Центр зору «Візіум», Київ

Рецидивний токсоплазмозний хоріоретиніт у пацієнта з вибірковою дефіцитом НКТ-клітин і CD8⁺-цитотоксичних Т-лімфоцитів, асоційованим з генетичним дефіцитом фолатного циклу. Випадок із практики

Описано клінічний випадок рецидивного токсоплазмозного хоріоретиніту у молодого пацієнта з клітинним імунodefіцитом. Пацієнт К., 37 років, звернувся по допомогу до офтальмолога зі скаргами на зниження гостроти зору та відчуття дискомфорту в лівому оці. З анамнезу хвороби встановлено, що він переніс принаймні два епізоди гострого заднього увеїту без з'ясування етіологічного чинника. За допомогою офтальмологічного огляду виявлено старий рубець на сітківці правого ока та ознаки гострого вітриту і хоріоретиніту навколо старого рубця на сітківці лівого ока. Із застосуванням методу парних сироваток вдалося встановити етіологічний чинник офтальмологічного ураження — *Toxoplasma gondii*. Дослідження імунного статусу виявило вибіркового дефіцит CD8⁺-цитотоксичних Т-лімфоцитів і Т-лімфоцитів з властивостями природних кілерів (НКТ-клітини). Заперечено очевидні причини вторинної імуносупресії, зокрема наявність вірусу імунodefіциту людини. Генетична панель «Первинні імунodefіцити» із секвенуванням понад 400 генів відомих первинних імунodefіцитів людини не виявила патології. Через гіпергомоцистеїнемію, що персистує, проведено тест на генетичний дефіцит фолатного циклу. Виявлено поліморфний варіант гена MTHFR A1298C у гетерозиготному стані та гена MTRR A66G у гомозиготному стані. Цим пояснили клітинний імунodefіцит з урахуванням результатів досліджень зміни імунного статусу при порушенні обміну фолієвої кислоти і повідомлень про розвиток тяжких опортуністичних інфекцій при генетичному дефіциті фолатного циклу у людей.

Для лікування призначили спіраміцин у дозі 3 млн МО перорально тричі на добу 14 діб поспіль (для пригнічення токсоплазми), рекомбінантний $\alpha 2b$ -інтерферон людини в дозі 3 млн МО внутрішньом'язово через день на ніч № 15 (для компенсації дефіциту НКТ-клітин і CD8⁺-цитотоксичних Т-лімфоцитів), *oxodihydroacridinylacetate sodium* у дозі 2 мл внутрішньом'язово через день на ніч № 15, чергуючи з інтерфероном (для компенсації дефіциту НКТ-клітин і CD8⁺-цитотоксичних Т-лімфоцитів), та місцеві перибульбарні ін'єкції бетаметазону № 3 (для усунення локального запалення у лівому оці). Поліпшення гостроти зору відзначено на 8-й день лікування, а відновлення функції лівого ока — наприкінці місяця терапії. За рахунок трьох додаткових місячних курсів рекомбінантного $\alpha 2b$ -інтерферону людини для компенсації клітинного імунodefіциту, проведених протягом наступних 2 років катамнестичного спостереження, вдалося запобігти подальшим рецидивам токсоплазмозної інвазії.

Ключові слова: вітрит, імунodefіцит, імунотерапія, імунoproфілактика.

Клінічне ведення офтальмологічних пацієнтів із тяжкими рецидивними ураженнями очей, спричиненими опортуністичними інфекційними агентами, є складним завданням, оскільки потребує тісної співпраці спеціалістів різного профілю

для ідентифікації інфекційного чинника, раціональної оцінки імунного статусу, пошуку причини імуносупресії та проведення комплексної терапії, яка передбачала б не лише заходи для пригнічення мікроорганізму, а і компенсацію імунної дисфункції, що призвела до його реактивації з латентного або персистуючого стану в організмі людини.

Стаття надійшла до редакції 2 червня 2022 р.

Toxoplasma gondii є типовим опортуністичним агентом, який, зазнаючи реактивації (переважно в імуноскомпрометованих осіб з первинними або вторинними імунodefіцитами), може бути причиною тяжких уражень очей у людей. Як зазначили S. Fabiani та співавт. у недавньому систематичному огляді, присвяченому проблемі очного токсоплазмозу у людей, серопозитивними до токсоплазми є принаймні 30% представників сучасної популяції. Саме в цій когорті можуть розвиватися тяжкі ураження очного яблука у разі реактивації паразита в умовах імуносупресії [9]. Згідно з даними останнього систематичного огляду D. Kalogeropoulos та співавт., токсоплазма, незважаючи на деяке зменшення поширеності в популяції протягом останнього десятиріччя, залишається однією з основних причин розвитку гострого заднього увеїту в осіб зі зниженим імунітетом, що виявляється у вигляді вітриту та хоріоретиніту [11]. Випадки тяжкої токсоплазмозової інфекції очей описані здебільшого у пацієнтів зі синдромом набутого імунodefіциту, спричиненим вірусом імунodefіциту людини (ВІЛ) [8], а також — в осіб з первинними імунodefіцитами [10], тому оцінка імунного статусу є важливим компонентом раціонального діагностичного пошуку при клінічно маніфестному токсоплазмозі у людей.

Наводимо опис клінічного випадку рецидивного токсоплазмозового хоріоретиніту при клітинному імунodefіциті, який демонструє важливість оцінки імунного статусу та вибору адресної імунотерапії для усунення ознак імуносупресії при токсоплазмозі.

Пацієнт К., 37 років, звернувся по медичну допомогу до офтальмолога зі скаргами на зниження гостроти зору та відчуття дискомфорту в лівому оці. З анамнезу хвороби встановлено, що він переніс принаймні 2 епізоди гострого заднього увеїту без з'ясування причини запалення та відповідно без отримання етіотропної медикаментозної терапії.

При офтальмологічному огляді виявлено, що візуальна активність правого ока пацієнта була на рівні 20/20 за Snellen chart. При зовнішньому огляді та офтальмоскопії не ідентифіковано жодних ознак запалення в правому оці. На задній стінці правого очного яблука виявлено старий хоріоретинальний рубець невеликого розміру (0,1 площі оптичного диска) в зоні темпороназальної сітківки.

Візуальна активність лівого ока — 20/100 за Snellen chart. У передній камері лівого ока ознак запалення не відзначено, але ідентифіковано симптоми тяжкого вітриту — фокальну конденсацію у склистому тілі та запальні клітини. Крім того, мав місце активний ретинальний васкуліт. Виявлено гостре запалення в сітківці та хоріоїдальній оболонці лівого ока навколо старого ретинохоріоїдального рубця розміром 7—8 площ оптичного диска (рисунок).

У верхньоназальному сегменті визначалися вітреоретинальні проліферативні тяжі (див. рисунок). Диск зорового нерва блідо-рожевий, його межі чіткі. Судини у центральній ділянці не змінені, а на

периферії визначалися периваскулярні запальні муфти. Уражені переважно артерії. Макулярна зона без особливостей. У верхньоназальному сегменті виявлено зливні вогнища білого кольору з чіткими межами розміром 7—8 площ оптичного диска зорового нерва, оточені пігментом. У нижній частині вогнища видно зону з нечіткими непігментованими межами, над якою посилена клітинна реакція склистого тіла.

Для пошуку причини гострого хоріоретиніту, який, з огляду на застарілі хоріоретинальні рубці в обох очах, мав рецидивний перебіг, проведено полімеразну ланцюгову реакцію лейкоцитів крові та змиву з очей з видоспецифічними праймерами HSV1/2, VZV, EBV, цитомегаловірусу, HHV-6, HHV-7, HHV-8, аденовірусів, ентеровірусів, ТTV, парвовірусу B19, вірусів гепатиту В, С, D і G, *T. gondii*, *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* в лабораторії нейробіохімії Інституту нейрохірургії імені А. П. Ромоданова НАМН України. Усі результати полімеразної ланцюгової реакції були негативними. Паралельно визначали сироваткові концентрації специфічних IgM та IgG до зазначених мікробних агентів у сироватці крові в тій самій лабораторії. Завдяки серологічним дослідженням ідентифіковано підвищену сироваткову концентрацію специфічних IgG до *T. gondii* (324 МО/мл, норма < 10 МО/мл) та цитомегаловірусу (84 МО/мл, норма < 10 МО/мл), але не до інших збудників. Порівняння результатів з даними, отриманими за 3 міс до консультації під час попереднього загострення болю в оці, виявило збільшення більше ніж у 4 рази концентрації специфічних сироваткових IgG до *T. gondii* (63 МО/мл) і майже однаковий рівень специфічних IgG до

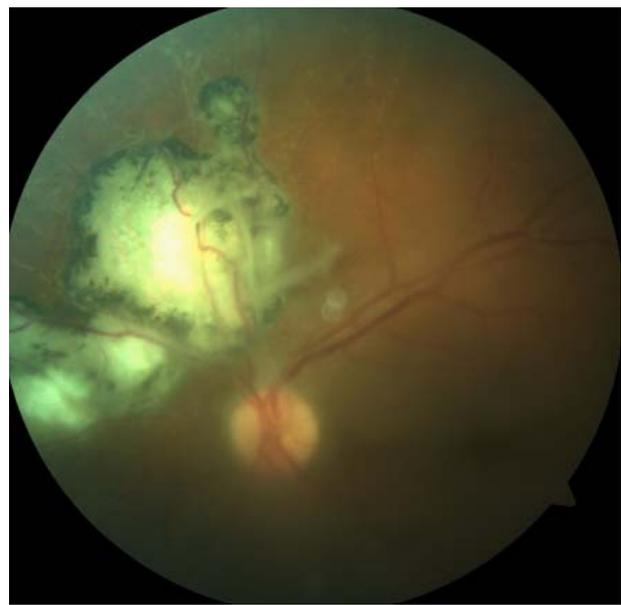


Рисунок. Офтальмоскопічна картина лівого ока пацієнта К: деталі очного дна під флером, клітинна реакція склистого тіла (3+)

цитомегаловірусу в сироватці крові (76 МО/мл). Отже, використовуючи метод парних сироваток, вдалося підтвердити саме токсоплазму, а не цитомегаловірусну етіологію гострого хоріоретиніту лівого ока. Як зазначають К. Zhang та співавт. у систематичному огляді, присвяченому сучасній діагностиці токсоплазмозу, основним діагностичним підходом при цій поширеній паразитарній інвазії є проведення серологічних тестів, зокрема ідентифікація специфічних IgM або вірогідного приросту титру специфічних IgG за короткий проміжок часу, що вказує на реактивацію мікроорганізму [30].

Оскільки токсоплазмова інфекція спричинена опортуністичним збудником, який зазнає реактивації із латентного або персистуючого стану переважно в умовах імуносупресії, доцільною була оцінка імунного статусу для пошуку причини імунodefіциту, оскільки були підстави вважати токсоплазмозий хоріоретиніт рецидивним процесом через наявність старих хоріоретинальних рубців в обох очах.

Комплексне імунологічне обстеження пацієнта, окрім загального аналізу крові, передбачало вивчення субпопуляційного складу лімфоцитів з використанням лазерної протокової цитофлуориметрії (цитофлуориметр Epics XI, США) і методу непрямой імунofлуоресценції з моноклональними антитілами до CD-маркерів з однією, двома або трьома мітками (CD3⁺ (норма — 54—83%), CD3⁺CD4⁺ (норма — 26—58%), CD3⁺CD8⁺ (норма — 21—35%), CD3⁺CD19⁺ (норма — 5—14%), CD3⁺CD16⁺CD56⁺ (норма — 5—15%), CD3⁺CD16⁺CD56⁺ (норма — 3—8%) з розрахунком імунорегуляторного індексу (норма — 1,2—2,3) (реактиви Beckman Coulter, США). Функціональну активність Т-лімфоцитів оцінювали за реакцією бласттрансформації Т-лімфоцитів з конканаваліном А (норма — 1,20—1,68 опт. од.). Фагоцитоз оцінювали за даними латекс-тесту з визначенням фагоцитарного індексу (норма — 1,5—3,0 ум. од.), а також за активністю ферментів мієлопероксидази (імунферментний аналіз, норма — 18—23 ум. од.) і НАДФ-оксидази нейтрофілів (НСТ-тест, спонтанна активність, норма — 80—125 опт. од., індукована активність, норма — 150—380 опт. од.). Сироваткові концентрації імунoglobulinів основних класів («ВекторБЕСТ», РФ; норма IgM — 0,8—1,6 г/л, IgA — 0,6—2,5 г/л, IgG — 6,0—15,0 г/л), мінорних класів імунoglobulinів IgE (норма — 30—100 МО/мл), IgD (норма >13 МО/мл) і субкласів IgG (норма IgG1 — 280—1120 мг/дл, IgG2 — 30—630 мг/дл, IgG3 — 40—250 мг/дл, IgG4 — 11—620 мг/дл) вимірювали за допомогою твердофазного імунферментного аналізу («ВекторБЕСТ», РФ, MDI Limbach Berlin GmbH, Німеччина).

Результати загального аналізу крові вказували на абсолютний лімфоцитоз і моноцитоз та відносну нейтропенію при нормальній ШОЕ. За результатами імунологічних обстежень встановлено, що всі досліджені лабораторні показники

імунного статусу були в межах референтних величин, окрім кількості CD3⁺CD16⁺CD56⁺-лімфоцитів (Т-лімфоцити з властивостями природних кілерів (NKT-клітини)) та CD8⁺-цитотоксичних Т-лімфоцитів у крові, яка була майже вдвічі меншою за нижню межу норми (1,4%, 0,02 · 10⁹/л та 12,0%, 0,08 · 10⁹/л відповідно). Вибірково повторили імунологічні дослідження для уникнення діагностичної помилки та отримали схожі результати (1,3%, 0,04 · 10⁹/л та 13,0%, 0,09 · 10⁹/л).

Отже, ідентифіковано вибіркового дефіциту NKT-клітин і CD8⁺-цитотоксичних Т-лімфоцитів. Ці дані узгоджувалися із сучасними уявленнями про механізми імунного нагляду за токсоплазмою в організмі людини, згідно з якими саме субпопуляції кілерних лімфоцитів з цитотоксичними властивостями відіграють провідну роль в реалізації ефекторної імунної відповіді на зазначений опортуністичний мікроорганізм [6]. Очевидно, що саме дефіцит NKT-клітин і CD8⁺-цитотоксичних Т-лімфоцитів був імовірною причиною критичного ослаблення імунного нагляду за ендогенною токсоплазмою та розвитку гострого хоріоретиніту, спричиненого цим збудником.

Однак залишалося невирішеним питання щодо походження зазначеного клітинного імунodefіциту у пацієнта. При ретельному зборі анамнезу та додатковому дообстеженні не виявлено очевидних причин вторинної імуносупресії (ВІЛ-інфекцію, ендокринопатію, злоякісні новоутворення, хвороби крові та прийом імуносупресивних препаратів). Слід було заперечити первинний імунodefіцит, який міг містити у лабораторному фенотипі дефіцит NKT-клітин і CD8⁺-цитотоксичних Т-лімфоцитів. Для цього в Німеччині (Centogene, Росток) пацієнту проведено генетичне обстеження під назвою панель «Первинні імунodefіцити», яке передбачало дослідження нуклеотидного складу понад 400 генів, пов'язаних з відомими первинними імунodefіцитами людини. Отримано негативні результати генетичного тестування. Для пошуку альтернативних причин клітинного імунodefіциту проаналізовано результати всіх доступних біохімічних досліджень, проведених пацієнту протягом життя. Вдалося виявити характерний патологічний феномен у результатах багатьох досліджень, а саме — гіпергомоцистеїнемію, тобто патологічне підвищення сироваткової концентрації гомоцистеїну від 11,6 до 19,1 мкмоль/л (норма < 8 мкмоль/л). Ці дані вказували на можливий генетичний дефіцит фолатного циклу, оскільки гіпергомоцистеїнемія є характерною лабораторною ознакою саме цього генетичного розладу [14, 31]. У відділі нейробіохімії Інституту нейрохірургії імені А.П. Ромоданова НАМН України проведено спеціальне генетичне тестування для пошуку патологічних поліморфних замін нуклеотидів у генах ензимів циклу фолієвої кислоти, а саме — *MTHFR* C677T (rs1801133), *MTHFR* A1298C (rs1801131), *MTRR* A66G (rs1801394) і *MTR* A2756G (rs1805087). Ідентифіковано дві

патогенні поліморфні заміни нуклеотидів у генах ензимів циклу фолієвої кислоти — *MTHFR* A1298C (у гетерозиготному стані) та *MTRR* A66G (у гомозиготному стані), що пояснювало гіпергомоцистеїнемію, що персистує, і підтверджувало наявність генетичного дефіциту фолатного циклу у пацієнта.

В експериментальних і клінічних дослідженнях виявлено різноманітні порушення імунного статусу у пацієнтів як з верифікованим генетичним дефіцитом фолатного циклу, так і з дефіцитом фолієвої кислоти. Зокрема, M. V. van der Weyden та співавт. установили пригнічення метаболізму лімфобластів при фолатному дефіциті, зокрема порушення деоксинуклеотидного метаболізму і тимідилатного циклу [27]. T. Partearroyo та співавт. показали, що дисбаланс фолієвої кислоти та вітаміну B₁₂, типовий для фенотипу генетичного дефіциту фолатного циклу, порушує функціонування NK-клітин, активність В-лімфоцитів та індукєє лімфопроліферацію [23]. C. Courtemanche та співавт. продемонстрували, що фолатний дефіцит призводить до пригнічення проліферації первинних CD8⁺-цитотоксичних Т-лімфоцитів [7]. I. Abe та співавт. показали, що дефіцит фолієвої кислоти спричиняє зменшення кількості NK-клітин, Т-лімфоцитів і В-клітин, але не базофілів та гранулоцитів [4]. A. M. Troen і співавт. установили, що неметаболізована фолієва кислота у сироватці крові при генетичному дефіциті фолатного циклу призводить до пригнічення цитотоксичності NK-клітин у жінок у постменопаузальний період [26]. N. Bhatnagar та співавт. описали панцитопенію при тяжкому фолатному дефіциті [5].

Раніше повідомляли про розвиток тяжких опортуністичних інфекцій унаслідок дефіциту NK-клітин у пацієнтів з генетичним дефіцитом фолатного циклу. Зокрема описано клінічний випадок тяжкого попереково-крижового мієліту HSV-2-етіології у пацієнта з вибірковою дефіцитом NK-клітин, асоційованим з генетичним дефіцитом фолатного циклу [3]. У контрольованому клінічному дослідженні у дітей з розладами спектра аутизму описано специфічний імунодефіцит, зокрема дефіцит NK-клітин, NKT-клітин, CD8⁺-цитотоксичних Т-лімфоцитів, мієлопероксидази фагоцитів, та дисімуноглобулінемію, асоційовані з патологічними поліморфними замінами нуклеотидів у генах ензимів циклу фолієвої кислоти [17]. В іншому контрольованому клінічному дослідженні продемонстровано, що внаслідок зазначеного імунодефіциту у дітей формується специфічний мікробний спектр з низкою опортуністичних та умовно патогенних інфекційних агентів. Зокрема TTV відзначено у 87 % випадків, HHV-7 — у 79 %, HHV-6 — у 68 %, EBV — у 59 %, *Streptococcus pyogenes* — у 46 %, *Candida albicans* — у 41 %, *Borrelia* — у 34 %, *Mycoplasma pneumoniae* — у 27 %, *Chlamydia pneumoniae* — у 26 %, *Yersinia enterocolitica* — у 23 %, *Toxoplasma gondii* — у 19 % [2].

Наведені дані дали підставу вважати, що причиною дефіциту NKT-клітин та CD8⁺-цитотоксичних

Т-лімфоцитів у пацієнта був генетичний дефіцит фолатного циклу. Завдяки діагностичному пошуку вдалося виставити такий клінічний діагноз: Генетичний дефіцит фолатного циклу (*MTHFR* A1298C hetero, *MTRR* A66G homo), гіпергомоцистеїнемія, вибірково дефіцит NKT-клітин та CD8⁺-цитотоксичних Т-лімфоцитів, рецидивний токсоплазмозний хоріоретиніт, стадія загострення.

Формулювання клінічного діагнозу, що відображує найімовірніший сценарій патологічних подій у пацієнта з очевидними причинно-наслідковими зв'язками між виявленими лабораторними і клінічними феноменами, дало змогу призначити таке лікування:

1. Спіраміцин у дозі 3 млн МО перорально тричі на добу 14 діб поспіль (для пригнічення токсоплазми).
2. Рекombінантний α2b-інтерферон людини в дозі 3 млн МО внутрішньом'язово (в/м) через день на ніч № 15 (для компенсації дефіциту NKT-клітин та CD8⁺-цитотоксичних Т-лімфоцитів) згідно з результатами клінічних досліджень S. Yamagawa та співавт. [28] і A. Okumura та співавт. [22].
3. Oxodihydroacridinylacetate sodium 2 мл в/м через день на ніч № 15, чергуючи з інтерфероном (для компенсації дефіциту NKT-клітин та CD8⁺-цитотоксичних Т-лімфоцитів) згідно з результатами відповідного клінічного дослідження [1].
4. Місцеві перибульбарні ін'єкції бетаметазону № 3 (для усунення локального запалення у лівому оці).

На тлі такого лікування перші ознаки поліпшення гостроти зору відзначено на 8-му добу, а повного відновлення зору в лівому оці досягнуто наприкінці місяця комбінованої терапії. При повторному імунологічному дослідженні встановлено нормалізацію кількості NKT-клітин та CD8⁺-цитотоксичних Т-лімфоцитів у периферичній крові пацієнта, що вказувало на компенсацію причинного імунодефіциту і давало підставу сподіватися на відновлення імунного нагляду за ендогенною токсоплазмою.

У подальшому пацієнт перебував на диспансерному огляді в офтальмолога та клінічного імунолога протягом 2 років і отримав 3 додаткових місячних курси імунотерапії з використанням препарату рекombінантного α2b-інтерферону людини в дозі 3 млн МО в/м через день № 15 для компенсації дефіциту NKT-клітин та CD8⁺-цитотоксичних Т-лімфоцитів, що підтверджено результатами імунологічних досліджень. На нашу думку, саме завдяки стратегії профілактичної адресної імунотерапії клітинного імунодефіциту вдалося уникнути рецидивів токсоплазмозної інфекції очей. Сироваткова концентрація специфічних IgG до *T. gondii* зменшилася майже у 8 разів і більше ніж у 4 рази перевищувала верхню межу референтних значень (47 МО/мл, норма < 10 МО/мл), що відповідає уявленню про імунну пам'ять про латентний патоген, який не зазнає реактивації протягом тривалого часу.

Наведений клінічний випадок наочно демонструє очевидну користь від тісного співробітництва

між офтальмологами та клінічними імунологами при веденні імуносупресивних пацієнтів з рецидивними опортуністичними інфекціями очей. Спеціальні імунологічні та генетичні дослідження дають змогу не лише виявити стан імуносупресії, що спричиняє реактивацію ендogenous опортуністичного інфекційного агента зі стану латентності або персистенції, а і призначити адресну імунотерапію, яка за рахунок компенсації причинного імунодефіциту поліпшує результати застосування антимікробних препаратів та запобігає тяжким рецидивам реактивованої опортуністичної інфекції.

Раніше ми повідомляли про інші клінічні випадки успішного співробітництва між офтальмологами та клінічними імунологами при веденні пацієнтів із скомпromетованою імунною системою та пов'язаними з цим імунозалежними ураженнями очей, зокрема про рецидивний токсоплазмозний хоріоретиніт у молодій пацієнтки з первинним дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів та користь від застосування препарату рекомбінантного γ -інтерферону людини як засобу базисної імунотерапії фагоцитарного порушення [19]. Також описали випадок HHV-7-індукованого ANA-позитивного автоімунного увеїту в особи з первинним дефіцитом манозозв'язувального лектину та ефективність застосування препарату кріоконсервованої плазми крові людини для компенсації причинної імунної дисфункції [18]. В іншому випадку первинний дефіцит манозозв'язувального лектину був асоційований з невпинно рецидивним і резистентним до рекомендованих противірусних препаратів

herpes zoster ophthalmicus. Лише призначення базисної імунотерапії дефіциту системи комплементу препаратом кріоконсервованої плазми крові людини дало змогу досягти стійкої ремісії опортуністичної вірусної інфекції [16].

Є багато повідомлень про тяжкі форми токсоплазмозу при первинних імунодефіцитах у людей, зокрема про реактивацію токсоплазми при загальному варіабельному імунодефіциті [25], синдромі Луї-Барр [10], X-зчепленому гіпер-IgM-синдромі [15], T-клітинному імунодефіциті, спричиненому порушенням трансмембранного потоку кальцію [13], гіпоморфній мутації гена CD40-ліганда [29], синдромі Гуда [24], синдромі 2 типу активованої PI3-кінази δ [12] та WHIM (warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis) [20]. Також відомі первинні імунодефіцити, що парадоксально знижують ризик реактивації токсоплазми або сповільнюють перебіг хвороби. L. Meyer та співавт. установили, що делеція delta32 гена хемокіну CCR5 зменшує темп прогресування токсоплазмозу у ВІЛ-інфікованих осіб [21], але протективні ефекти первинних імунодефіцитів при токсоплазмозній інвазії є скоріше винятком із правил, ніж характерним клінічним феноменом.

Цим клінічним повідомленням доповнюємо публікації щодо тяжких опортуністичних інфекцій очей у пацієнтів з первинними мінорними імунодефіцитами та ще раз доводимо очевидну користь від проведення раціонально спланованих імунологічних досліджень та адресної імунотерапії в таких випадках.

Конфлікту інтересів немає.

Збір, опрацювання матеріалу, написання статті проведено авторами спільно.

Література

1. Мальцев Д. В. Нові відкриття у механізмах інтерферон-залежного контролю над латентними альфа-герпесвірусами у сенсорних гангліях і досвід застосування індуктора інтерферону Оверину для відновлення такого контролю // Чоловіче здоров'я, гендерна та психосоматична медицина. — 2018. — № 2. — С. 19—32.
2. Мальцев Д. В. Результати вивчення мікробного спектру у дітей з розладами спектру аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу // Чоловіче здоров'я, гендерна та психосоматична медицина. — 2021. — № 2. — С. 26—39.
3. Мальцев Д. В., Горбенко В. Ю. Клінічний випадок попереково-крижового мієліту HSV2-етиології у пацієнта з вибірковим дефіцитом природних кілерів // Укр. неврол. журн. — 2018. — № 2. — С. 74—80.
4. Abe I., Shirato K., Hashizume Y. Folate-deficiency induced cell-specific changes in the distribution of lymphocytes and granulocytes in rats // Environ Health Prev. Med. — 2013. — Vol. 18 (1). — P. 78—84.
5. Bhatnagar N., Wechalekar A., McNamara C. Pancytopenia due to severe folate deficiency // Intern. Med. J. — 2012. — Vol. 42 (9). — P. 1063—1064.
6. Combe C. L., Curiel T. J., Moretto M. M., Khan I. A. NK cells help to induce CD8 (+)-T-cell immunity against *Toxoplasma gondii* in the absence of CD4 (+) T cells // Infect. Immun. — 2005. — Vol. 73 (8). — P. 4913—4921.
7. Courtemanche C., Elson-Schwab I., Mashiyama S. T. Folate deficiency inhibits the proliferation of primary human CD8+ T lymphocytes in vitro // J. Immunol. — 2004. — Vol. 173 (5). — P. 3186—3192.
8. de-la-Torre A., Gómez-Marín J. Disease of the Year 2019: Ocular Toxoplasmosis in HIV-infected Patients // Ocul. Immunol. Inflamm. — 2020. — Vol. 28 (7). — P. 1031—1039.
9. Fabiani S., Caroselli C., Menchini M. et al. Ocular toxoplasmosis, an overview focusing on clinical aspects // Acta Trop. — 2022. — Vol. 225. — 106180.
10. Gioia L. V., Bonsall D., Moffett K., Leys M. et al. Bilateral maculopathy in a patient with ataxia telangiectasia // J. AAPOS. — 2016. — Vol. 20 (1). — P. 85—88.
11. Kalogeropoulos D., Sakkas H., Mohammed B. et al. Ocular toxoplasmosis: a review of the current diagnostic and therapeutic approaches // Int. Ophthalmol. — 2022. — Vol. 42 (1). — P. 295—321.
12. Karanovic D., Michelow I. C., Hayward A. R. et al. Disseminated and congenital toxoplasmosis in a mother and child with activated PI3-Kinase delta syndrome type 2 (APDS2): Case report and a literature review of *Toxoplasma* infections in primary immunodeficiencies // Front. Immunol. — 2019. — Vol. 10. — P. 77.
13. Le Deist F., Hivroz C., Partiseti M. et al. A primary T-cell immunodeficiency associated with defective transmembrane calcium influx // Blood. — 1995. — Vol. 85 (4). — P. 1053—1062.
14. Li W. X., Cheng F., Zhang A. J. et al. Folate deficiency and gene polymorphisms of MTHFR, MTR and MTRR elevate the hyperhomocysteinemia risk // Clin. Lab. — 2017. — Vol. 63 (3). — P. 523—533.
15. Liu X., Zhou K., Yu D. et al. A delayed diagnosis of X-linked hyper IgM syndrome complicated with toxoplasmic encephalitis in a child: A case report and literature review // Medicine (Baltimore). — 2017. — Vol. 96 (49). — e8989.

16. Maltsev D. V. A case of persistent recurrent herpes zoster ophthalmicus in a patient with primary mannose binding lectin deficiency // *J. Ophthalmol.* — 2021. — Vol. 6 (503). — P. 64—68. (Ukraine).
17. Maltsev D. V. Features of folate cycle disorders in children with ASD // *Bangladesh Journal of Medical Science.* — 2020. — Vol. 19 (4). — P. 737—742.
18. Maltsev D. V., Hurzhii O. O. ANA-associated uveitis in the presence of reactivated HHV-7 infection in a patient with MBL deficiency // *J. Ophthalmol.* — 2020. — Vol. 6 (497). — P. 64—69 (Ukraine).
19. Maltsev D. V., Hurzhii O. O. Toxoplasma chorioretinitis in primary myeloperoxidase MPO deficiency: A case report // *J. Ophthalmol.* — 2019. — Vol. 4. — P. 75—81 (Ukraine).
20. McDermott D. H., Heusinkveld L. E., Zein W. M. et al. Case report: Ocular toxoplasmosis in a WHIM syndrome immunodeficiency patient // *F1000Re.* — 2019. — Vol. 8. — P. 2.
21. Meyer L., Magierowska M., Hubert J. B. et al. CCR5 delta32 deletion and reduced risk of toxoplasmosis in persons infected with human immunodeficiency virus type 1. The SEROCO-HEMOCO-SEROGEST Study Groups // *J. Infect. Dis.* — 1999. — Vol. 180 (3). — P. 920—924.
22. Okumura A., Ishikawa T., Maeno T. et al. Changes in natural killer T cells subsets during therapy in type C hepatitis and hepatocellular carcinoma // *Hepatol. Res.* — 2005. — Vol. 32 (4). — P. 213—217.
23. Partearroyo T., Úbeda N., Montero A. Vitamin B (12) and folic acid imbalance modifies NK cytotoxicity, lymphocytes B and lymphoproliferation in aged rats // *Nutrients.* — 2013. — Vol. 5 (12). — P. 4836—4848.
24. Sasson S. C., Davies S., Chan R. et al. Cerebral toxoplasmosis in a patient with myasthenia gravis and thymoma with immunodeficiency/Good's syndrome: a case report // *BMC Infect. Dis.* — 2016. — Vol. 16 (1). — P. 457.
25. Shachor J., Shneyour A., Radnay J. et al. Toxoplasmosis in a patient with common variable immunodeficiency // *Am. J. Med. Sci.* — 1984. — Vol. 287 (3). — P. 36—38.
26. Troen A. M., Mitchell B., Sorensen B. Unmetabolized folic acid in plasma is associated with reduced natural killer cell cytotoxicity among postmenopausal women // *J. Nutr.* — 2006. — Vol. 136 (1). — P. 189—194.
27. Van der Weyden M. B. et al. Folate-deficient human lymphoblasts: changes in deoxynucleotide metabolism and thymidylate cycle activities // *Eur. J. Haematol.* — 1991. — Vol. 47 (2). — P. 109—114.
28. Yamagiwa S., Matsuda Y., Ichida T. et al. Sustained response to interferon-alpha plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C is closely associated with increased dynamism of intrahepatic natural killer and natural killer T cells // *Hepatol. Res.* — 2008. — Vol. 38 (7). — P. 664—672.
29. Yong P. F., Post F. A., Gilmour K. C. et al. Cerebral toxoplasmosis in a middle-aged man as first presentation of primary immunodeficiency due to a hypomorphic mutation in the CD40 ligand gene // *J. Clin. Pathol.* — 2008. — Vol. 61 (11). — P. 1220—1222.
30. Zhang K., Lin G., Han Y., Li J. Serological diagnosis of toxoplasmosis and standardization // *Clin. Chim. Acta.* — 2016. — Vol. 461. — P. 83—89.
31. Zhang L., Yuan X. F., Li Q. et al. Correlation between serum homocysteine level, MTHFR gene polymorphism and patients with hematological diseases complicated with coronary heart disease // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* — 2022. — Vol. 30 (1). — P. 305—309.

D. V. MALTSEV¹, O. O. HURZHII²

¹Institute of Experimental and Clinical Medicine of O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

²Visium Eye Center, Kyiv

Recurrent toxoplasma chorioretinitis in a patient with a selective deficiency of NKT cells and CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes associated with a genetic deficiency of the folate cycle. Case report

This article describes a case study of recurrent Toxoplasma chorioretinitis in a young patient with cell immunodeficiency. Patient K., 37 years old, was admitted to ophthalmologist with complaints of decreased visual acuity and discomfort in the left eye. The history of the disease evidenced that he had suffered at least 2 episodes of acute posterior uveitis in the past without finding out the etiological factor. Ophthalmological examination revealed an old scar on the retina of the right eye and signs of acute vitreous and chorioretinitis around the old scar on the retina of the left eye. By applying the method of paired sera, it was possible to establish the etiological factor of ophthalmic lesions — Toxoplasma gondii. Assessment of immune status demonstrated selective deficiency of CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes and NKT cells. Obvious causes of secondary immunosuppression, including HIV, were ruled out. The Genetic Panel «Primary Immunodeficiencies» with sequencing of more than 400 genes of known primary human immunodeficiencies did not reveal pathology. However, persistent hyperhomocysteinemia was noted, and a genetic test for folate deficiency was performed. MTHFR A1298C in the heterozygous state and MTRR A66G in the homozygous state were detected, which was associated with the detected cell immunodeficiency, taking into account the results of studies on immune status in folic acid metabolism disorders and reports of severe opportunistic infections in humans with genetic deficiency of folate cycle.

Treatment included spiramycin at a dose of 3 million IU orally three times a day for 14 consecutive days (to inhibit Toxoplasma), recombinant human α 2b interferon at a dose of 3 million IU i/m every other day at night №15 (to compensate for the deficiency of NKT cells and CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes), oxodihydroacridinylacetate sodium 2 mL i/m every other day at night №15, alternating with interferon (to compensate for the deficiency of NKT cells and CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes) and local peribulbar injections of betamethasone №3 (to eliminate the inflammation in the left eye). Improvement in visual acuity was observed on day 8 of treatment, and recovery of left eye function was observed at the end of the month of therapy. Due to the additional three-month courses of recombinant human alpha2b-interferon to compensate cell immunodeficiency, which were carried out during the next 2 years of follow-up, it was possible to prevent further recurrence of toxoplasma invasion.

Keywords: vitritis, immunodeficiency, immunotherapy, immunoprophylaxis.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Мальцев Д. В., Гуржій О. О. Рецидивний токсоплазмозний хориоретиніт у пацієнта з вибіркоким дефіцитом NKT-клітин і CD8⁺-цитотоксичних T-лімфоцитів, асоційованим з генетичним дефіцитом фолатного циклу. Випадок із практики // Український неврологічний журнал. — 2022. — № 1—2. — С. 54—59. <http://doi.org/10.30978/UNJ2022-1-54>.

Maltsev DV, Hurzhii OO. Recurrent toxoplasma chorioretinitis in a patient with a selective deficiency of NKT cells and CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes associated with a genetic deficiency of the folate cycle (in Ukrainian). *Ukrainian Neurological Journal.* 2022;1—2:54-59. <http://doi.org/10.30978/UNJ2022-1-54>.