



Д. В. МАЛЬЦЕВ

Інститут експериментальної і клінічної медицини
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, Київ

Клінічні випадки хронічної реактивованої інфекції HHV-6 і HHV-7 з картиною скроневого медіанного склерозу і зміною особистості

У пацієнтів з хронічними реактивованими HHV-6- і HHV-7-інфекціями нерідко розвиваються розлади психіки зі зміною особистості Дані систематичного огляду та метааналізу рандомізованих контрольованих клінічних досліджень 2018 р., підготовленого P. Wipfler зі співавт., підтверджують асоціацію інфекції, спричиненої вірусом герпесу 6 типу, зі скроневим медіанним склерозом у людей. Доказова база причетності герпесвірусів до розвитку скроневого медіанного склерозу ґрунтується на таких фактах: закономірний розвиток скроневого медіанного склерозу після скроневого або лімбічного енцефаліту герпесвірусної природи, наявність ДНК, РНК, білків вірусу і вільних віріонів у зоні нейродегенерації, відкриття низки механізмів вірус-індукованої нейродегенерації та епілептогенезу, виявлення кореляції між експресією вірусних білків і процесами глутаматергічної ексцитотоксичності в зоні ураження, відтворення скроневого медіанного склерозу з епілептичним синдромом у піддослідних тварин при експериментальному інфікуванні герпесвірусами та з'ясування механізму трансольфакторної міграції герпесвірусів із верхніх дихальних шляхів до нейронів гіпокампів і мигдалеподібних тіл скроневої частки півкуль великого мозку.

Наведено два клінічні випадки розвитку скроневого медіанного склерозу із психосоматичними, психотичними, епілептичними, вегетативними, когнітивними і фіброміалгічними виявами в імуноскомпрометованих пацієнтів з первинними мінорними імунodefіцитами при реактивації вірусів герпесу 6 і 7 типу. Ці випадки із практики дають змогу наочно продемонструвати алгоритм діагностичного пошуку та терапевтичних втручань при вірусіндукованому нейродегенеративному процесі з ураженням мезолімбічних структур скроневої частки півкуль великого мозку.

Ключові слова: віруси герпесу 6 і 7 типу, скроневий медіанний склероз, первинний імунodefіцит.

Досягнення останніх десятиріч дали змогу пролити світло на механізми ураження головного мозку з індукцією психіатричної патології у пацієнтів з хронічними реактивованими інфекціями, викликаними вірусів герпесу 6 і 7 типу (HHV-6 і HHV-7). З'ясовано, що такі віруси в умовах імуносупресії формують стан реактивації, який супроводжується вірусемією, і трансольфакторним шляхом мігрують до центральної нервової системи (ЦНС) [1]. Зокрема шлях трансольфакторного надходження HHV-6 до головного мозку продемонстровано у дослідженні E. Harberts та співавт. [16]. Їм вдалося

виявити зразки вірусу на всіх етапах такої міграції — у вомероназальній слизовій оболонці верхніх носових ходів, нюхових нервах, нюховій цибуліні, нюховому тракті та гіпокампі у медіанних відділах скроневої частки півкуль великого мозку (рис. 1). Раніше завдяки дослідженню J. J. Dinn встановлено аналогічний шлях міграції вірусу простого герпесу 1 типу [12].

З гіпокампів за анатомічними зв'язками HHV-6 надходить до інших структур лімбічної системи головного мозку — парагіпокампальних звивин, мигдалеподібних тіл та острівців, де згодом розвивається прогресуючий нейродегенеративний процес [6]. Цей феномен отримав назву «скроне-

© Д. В. Мальцев, 2020

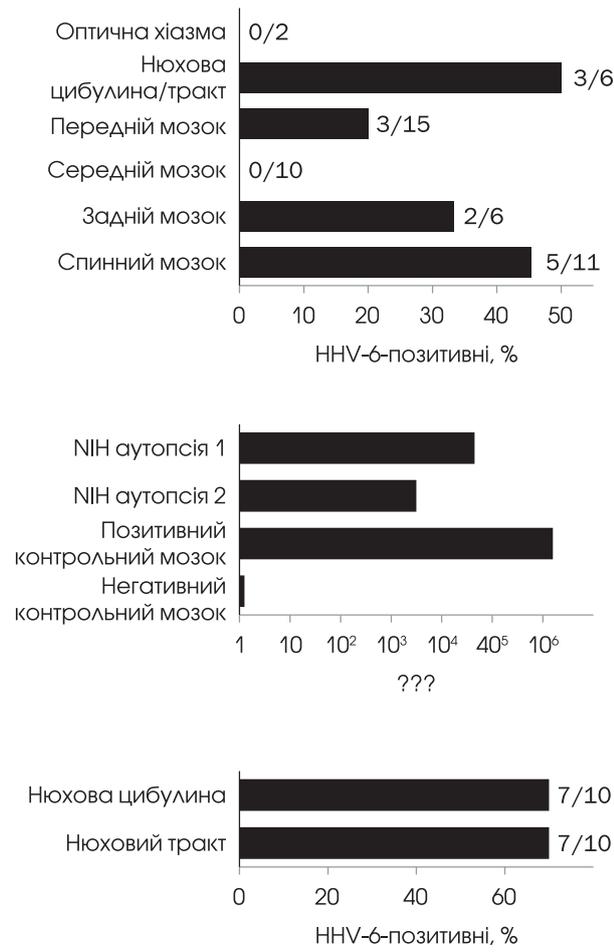


Рис. 1. Ідентифікація HHV-6 у нюхових цибулинах і трактах під час трансольфакторної міграції з верхніх дихальних шляхів до гіпокампів медіанних відділів скроневих часток півкуль великого мозку (16)

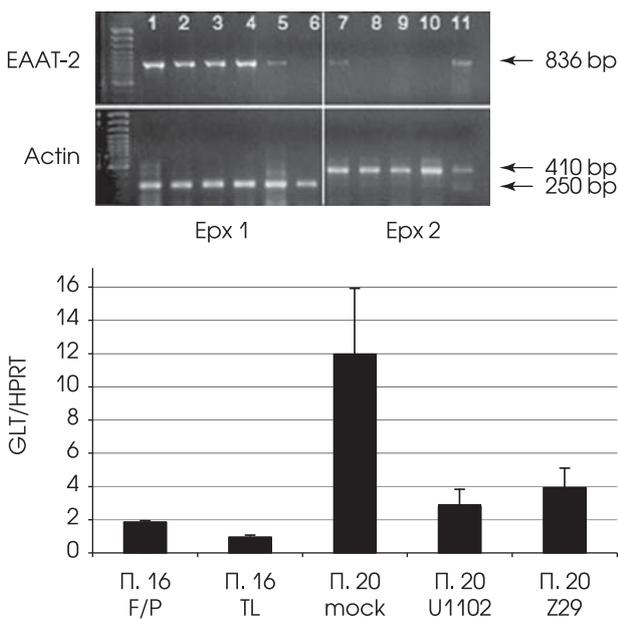


Рис. 2. Пригнічення експресії глутаматного транспортера EAAT2 у HHV-6-інфікованих астроцитах з медіанних відділів скроневих часток головного мозку у пацієнтів (П) зі скроневим медіанним склерозом (15)

вий медіанний склероз» (temporal mesial sclerosis) [4, 8]. Відбувається тотальне ураження лімбічної системи головного мозку, що визначає характер клінічних виявів інфекції з переважанням тривожно-депресивних нейропсихіатричних симптомів, церебрастенії, когнітивних порушень з переважним ураженням функції короткочасної пам'яті, вегетативної дисфункції з панічними атаками, епілептичної активності за типом скроневої медіанної епілепсії з переважанням парціальних нападів над генералізованими [8].

Вперше про зв'язок між скроневим медіанним склерозом ЦНС і HHV-6 заявили Н. Uesugi та співавт. [29], виявивши ДНК вірусу в половині зразків тканини головного мозку, отриманої при лікувальній гіпокампамігдалектомії з приводу катастрофічної рефрактерної скроневої медіанної епілепсії. J. M. Li та співавт. імуногістохімічним методом вперше ідентифікували білок KR4 HHV-7 у цитоплазмі астроцитів і олігодендроцитів, отриманих із зон скроневого медіанного склерозу головного мозку під час хірургічних втручань з метою корекції тяжких епілептичних виявів [18].

Скроневий медіанний склероз має перебіг, котрий повільно прогресує, темпи якого широко варіюють у різних пацієнтів [4]. В основі прогресування цієї патології лежить низькопродуктивне вірусіндуковане тканинне церебральне запалення, що призводить до прогресивної втрати нейронів, патологічної перебудови міжнейронних зв'язків і реактивного астрогліозу [8]. Умовно можна виділити три стадії патологічного процесу, на першій з яких переважає «психосоматична» симптоматика або вияви, які нагадують синдром хронічної втоми [23, 26], на другій — формуються тяжчі психіатричні синдроми за типом психозів, шизофреноподібних виявів, обсесивно-компульсивного синдрому і/або біполярного розладу [11, 17, 28], на третій — спостерігається картина скроневої медіанної епілепсії і/або семантичної темпоральної деменції [22, 25].

В основі епілептогенезу при скроневому медіанному склерозі лежить феномен деаферентаційної гіперчутливості нейронів, які вижили в зоні склерозу [30]. J. Fotheringham та співавт. виявили індуковане HHV-6 критичне зниження експресії глутаматного транспортера EAAT-2 в астроцитах, що сприяє прогресуванню склерозу і пов'язаного з цим епілептичного синдрому шляхом індукції процесів глутаматергічної ексайтотоксичності (рис. 2) [15]. Виявлено низку додаткових механізмів впливу вірусів на нейродегенерацію та епілептогенез при скроневому медіанному склерозі, зокрема посилення локальної продукції деяких прозапальних цитокінів [9, 20], аномальну модуляцію активності нуклеарного фактора κ-B [19] та зміну реакції глії на прозапальні стимули [21]. Дані, отримані Е. Engdahl та співавт. [14] про вплив HHV-6 на MAPK-залежний сигнальний каскад, ідентифікований у зоні вірусіндукованої нейродегенерації, розширюють сучасні

уявлення про індукцію процесів прогресуючого нейрозапалення та дизрегуляцію механізмів апоптозу нейронів як компонентів патогенезу скроневому медіанному склерозу ЦНС у людей.

Отже, доказова база причетності герпесвірусів до розвитку скроневому медіанному склерозу ґрунтується на таких фактах: закономірний розвиток скроневому медіанному склерозу після скроневому або лімбічного енцефаліту герпесвірусної природи (рис. 3) [10, 27], наявність ДНК, РНК, білків вірусу і вільних віріонів у зоні нейродегенерації [12, 15, 18, 29], відкриття низки механізмів вірусіндукованої нейродегенерації та епілептогенезу [19, 20, 21], наявність кореляції між експресією вірусних білків і процесами глутаматергічної ексайтотоксичності в зоні ураження [15], відтворення скроневому медіанному склерозу з епілептичним синдромом у піддослідних тварин при експериментальному інфікуванні герпесвірусами [31], з'ясування механізму трансольфакторної міграції герпесвірусів із верхніх дихальних шляхів до нейронів гіпокампів і мигдалеподібних тіл скроневих часток півкуль великого мозку [12, 16].

Дані систематичного огляду та метааналізу рандомізованих контрольованих клінічних досліджень 2018 р., підготовленого Р. Wirfler та співавторів [30], підтверджують асоціацію HHV-6 з скроневим медіанним склерозом ЦНС у людей, вказуючи

на необхідність подальших клінічних досліджень у цьому напрямі (рис. 4).

Результати контрольованого клінічного дослідження вказують на користь від противірусної терапії при індукованому герпесвірусами скроневому медіанному склерозі у людей [7]. Важливе значення має своєчасне лікування реактивованої вірусної інфекції — ще на першому етапі патологічного процесу, коли нейропсихіатричні симптоми потенційно є зворотними [4].

Наводимо історії хвороби двох пацієнтів з хронічною реактивованою інфекцією, спричиненою HHV-6 і HHV-7, з індукцією скроневому медіанному склерозу з низкою психіатричних виявів та зміною особистості. Ці дані є корисними для розуміння раціонального підходу до діагностики хвороби та лікування пацієнтів із зазначеними розладами, які нерідко трапляються у клінічній практиці неврологів і психіатрів.

Клінічний випадок 1

Пацієнтка А., 41 рік, звернулася зі скаргами на постійну загальну слабкість та виражену втомлюваність, через що непрацездатна тривалий час. Відзначала відчуття постійного першіння в горлі, біль у горлі при ковтанні, відчуття тяжкості в потиличній та скроневих ділянках голови, часті головні болі за типом «шапки» стискаючого характеру, дифузні болі в м'язах і суглобах, дискомфорт у вигляді

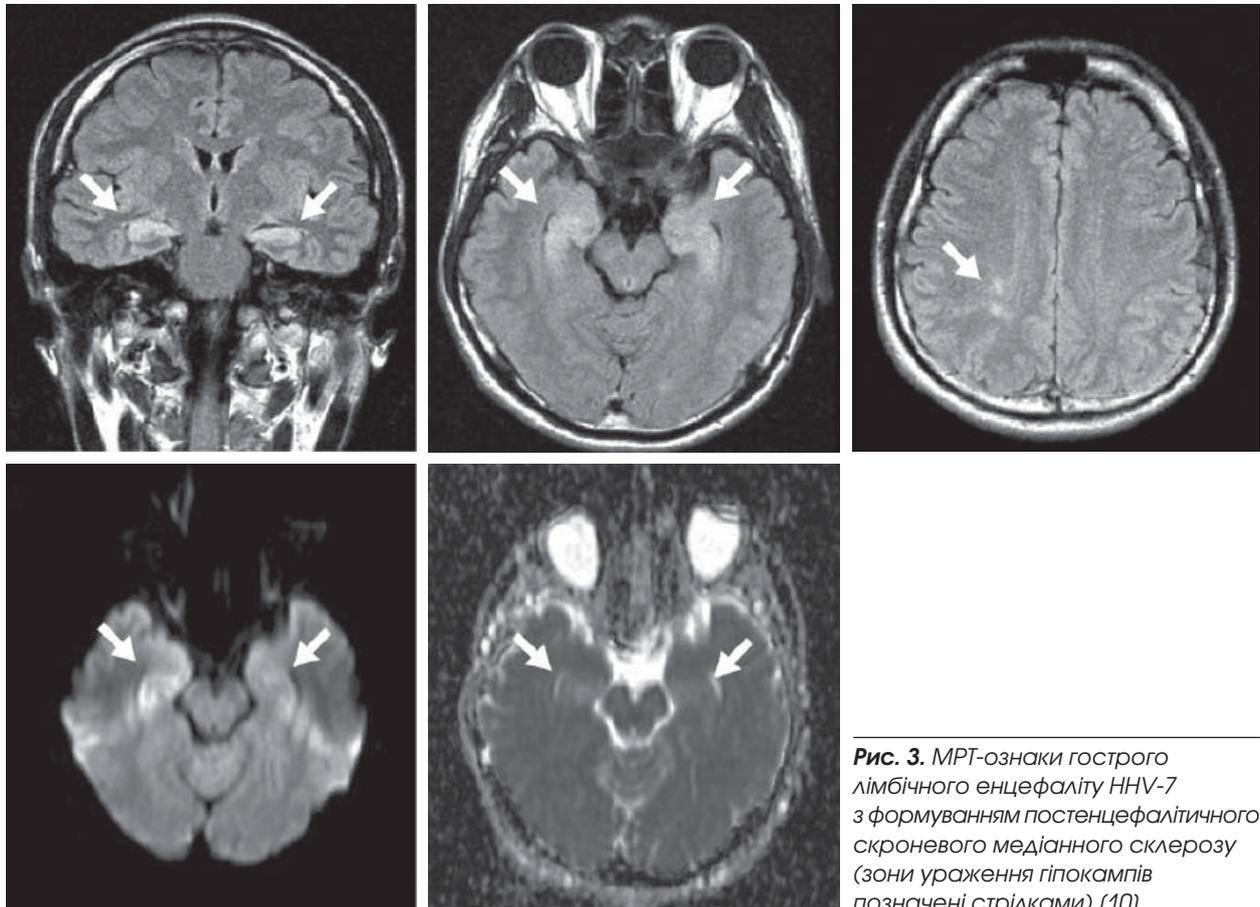


Рис. 3. МРТ-ознаки гострого лімбічного енцефаліту HHV-7 з формуванням постенцефалітичного скроневому медіанному склерозу (зони ураження гіпокампів позначені стрілками) (10)

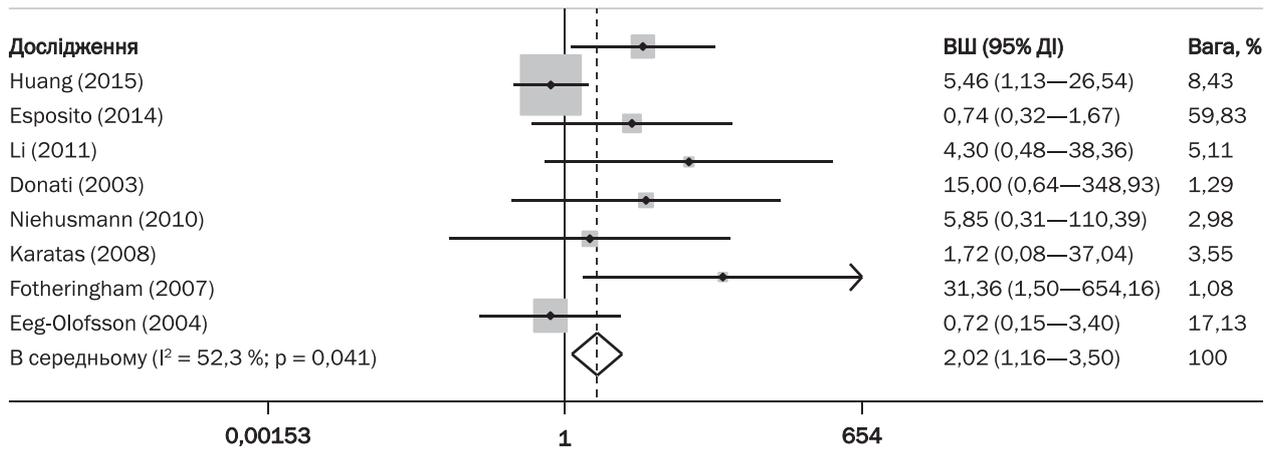


Рис. 4. Forest plot загального аналізу на фіксованій моделі асоціації HHV-6 зі скроневою медіанною епілепсією (за даними метааналізу рандомізованих контрольованих клінічних досліджень) (30)

спазмів у ділянці шлунка, відчуття нестачі повітря у вигляді короточасних нападів.

Зазначені симптоми з'явилися навесні 2017 року з помірної загальної слабкості та швидкої втомлюваності, які поступово наростали. Пізніше додалися часті головні болі стискаючого характеру в правій або лівій частині голови з відчуттям тиску зсередини на очне яблуко, що іноді супроводжувалося нудотою, відчуття серцебиття, пітливість у нічний час, часті пробудження вночі, відчуття розбитості зранку. Згодом з'явилися порушення пам'яті (довго згадувала слова, забувала події, які відбулися недавно), втрата маси тіла. Іноді турбувало відчуття невмотивованого страху та приреченості, що супроводжувалося відчуттям нестачі повітря. Ці симптоми виникали поступово та наростали протягом 3 міс, з приводу чого пацієнтка звернулася до психіатра за місцем проживання.

Через деякий час після перенесеного епізоду гострої респіраторної вірусної інфекції з'явився постійний біль і першіння в горлі при ковтанні, болючість у ділянці підщелепних та потиличних лімфатичних вузлів, дифузні болі в суглобах та м'язах, висипи на шкірі обличчя, множинні папіломи шкіри. Вегетативні розлади пацієнтка відзначала протягом останніх 1,5 року.

Психіатр установив діагноз: Синдром вегетативної дисфункції перманентно-пароксизмального характеру, часті панічні атаки.

Призначено психотропну терапію:

- сертралін у дозі 100 мг по 1 таблетці 1 раз на добу зранку протягом 6—12 міс;
- гідазепам у дозі 0,02 г по 1 таблетці 1 раз на добу протягом 14 днів.

Оскільки зазначене лікування не сприяло належному клінічному ефекту, через 3 міс пацієнтка звернулася на консультацію до нейроімунолога.

Проведено оцінку психічного та неврологічного клінічних статусів шляхом опитування і стандартний фізикальний огляд.

За шкалою оцінки ступеня тяжкості синдрому хронічної втоми за Д.С. Беллом у пацієнтки визначено 50 балів, що відповідає помірному дискомфорту в спокої, після помірних і тяжких навантажень; зниженню активності на 70% від звичайного рівня; неможливості впоратися зі складними справами; можливості виконувати легкі справи протягом 4—5 год на добу; необхідністю перерв на відпочинок. За шкалою оцінки психічного статусу (MMSE-28) було набрано 26 балів (переддементні когнітивні порушення). Госпітальна шкала оцінки тривожності та депресії (HADS): тривожність — 20 балів (клінічно виражена), депресія — 15 балів (клінічно виражена).

Неврологічний огляд: свідомість ясна. Пацієнтка астенозована, тривожна, неврівноважена. Установлений горизонтальний ністагм. Слабкість конвергенції очних яблук. Тремор повік посилений. Асиметрія носогубних складок. Розсіяні зони гіперестезії на шкірі за функціональним типом. Сухожилкові та періостальні рефлексии дифузно пошкваллені, симетричні. Тонус м'язів дифузно знижений. Патологічних пірамідних стопних і кистевих рефлексів не відзначається. Слабокопозитивний симптом Маринеску—Радовічі з обох боків. Координаторні проби виконує з невеликим промахуванням за функціональним типом. Посилений постуральний тремор. У позі Ромберга легка хиткість без втрати рівноваги. Функції тазових органів не порушені. Хода нормальна.

Рекомендовано виконати магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку в конвенційних режимах. Виявлено зони гіперінтенсивного МР-сигналу в зоні гіпокампів, острівців та мигдалеподібних тіл медіанних відділів скроневої частки півкуль великого мозку. За розширенням локальних лікворних шляхів ідентифікували початкові ознаки атрофії гіпокампів і острівців з обох боків. Отже, отримали радіологічні симптоми скроневої медіанної склерозу (рис. 5). Електроенцефалограма

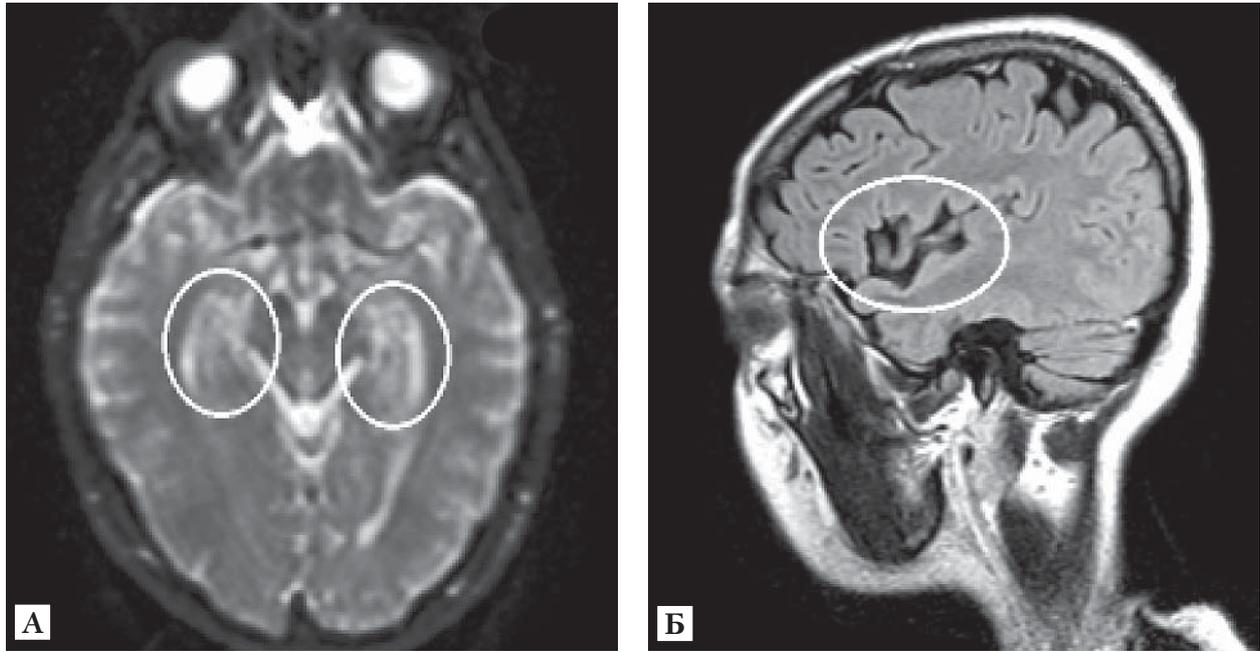


Рис. 5. Ознаки скроневого медіанного склерозу з атрофією гіпокампів і острівців на МР-знімках головного мозку пацієнтки А.: гіперінтенсивність МР-сигналу від зон гіпокампів і розширення локальних лікворних шляхів (А, обведено овалом), патологічне розширення сильвієвої борозни в ділянці острівців (Б, обведено овалом)

головного мозку дала змогу виявити характерні для скроневого медіанного склерозу серійні гострі хвилі у фронтотемпоральних відведеннях, що вказувало на наявність парціальних епілептичних нападів, які, враховуючи клінічні дані, імітували вегетативні пароксизми (рис. 6).

Наступним етапом діагностичного пошуку було проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) лейкоцитів крові для пошуку реактивованої вірусної інфекції, яка могла бути причиною виявленого

нейродегенеративного ураження з психіатричними виявами. Ідентифіковано ДНК аденовірусу вірусу в кількості 1000 вірусних частинок (в. ч.), ДНК вірусу Епштейна—Барр — 1000—10 000 в. ч., ДНК ТTV — 10 000—100 000 в. ч. та ДНК HHV-7 — 100 000 в. ч. у пробі. Таким чином, діагностували реактивовану опортуністичну вірусну мікст-інфекцію з переважанням HHV-7.

Множинна одночасна реактивація чотирьох опортуністичних вірусів із стану персистенції свідчи-

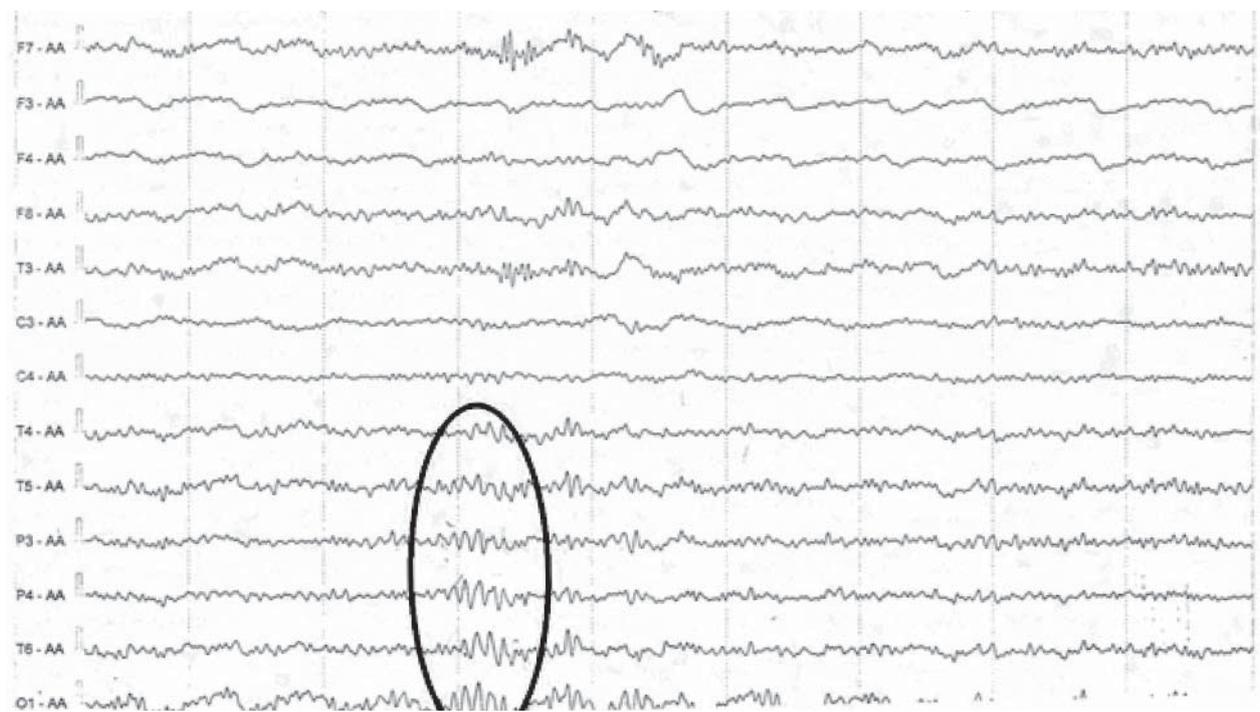


Рис. 6. Електроенцефалограма пацієнтки А., яка демонструє характерні для скроневого медіанного склерозу серійні гострі хвилі у фронтотемпоральних відведеннях (обведено овалом)

ла про стан імуноскомпрометованості організму пацієнтки, що обґрунтовувало проведення імунологічного дообстеження. В результаті комплексного дослідження імунітету ідентифіковано вибіркового дефіциту NKT-клітин ($CD3^+CD16^+CD56^+$ -лімфоцитів) — 0,9% (норма — від 3 до 8%) за умови лімфопенії (кількість лімфоцитів у крові — $1,1 \cdot 10^9$ /л, норма — $1,2—3,7 \cdot 10^9$ /л). Дефіцит цитотоксичних лімфоцитів свідчив про зниження протівірусної резистентності організму. Крім того, виявили вибіркового дефіциту молекул IgE. Концентрація цього ізо типу антитіл у крові становила 4,8 МО/мл (норма — 30—100 МО/мл). Такий розлад гуморального імунітету також міг бути асоційований зі зниженою протівірусною резистентністю організму. Отже, у пацієнтки діагностували комбіноване порушення імунітету в клітинній і гуморальній ланці імунної системи.

Інфекція вірусу імунодефіциту людини була заперечена завдяки спеціальному дослідженню. Не відзначено очевидних причин вторинної імуносупресії. Виявлені імунологічні порушення обґрунтовували проведення наступного етапу діагностичного пошуку, який полягав у генетичному тестуванні на предмет первинних мінорних імунодефіцитів. Як відомо, вибіркового дефіциту IgE асоціюють з мутаціями в гені *AICDA* [24], а ізольоване залучення NKT-клітин зазвичай пов'язане з генетичним дефіцитом фолатного циклу [3]. За результатами адресного генетичного тестування у лабораторії нейробіохімії Інституту нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України методом ПЛР з рестрикцією ідентифіковано гетерозиготну мутацію в гені *AICDA* c/t (rs 2028373) і три мутації/поліморфізми в генах ензимів циклу фолієвої кислоти (*MTHFR*:2756 G/G, *MTHFR*:1298 C/C, *MTRR*:66 G/G).

Таким чином, з'ясували, що виявлені імунні порушення мали генетичну природу, тобто мав місце первинний імунодефіцит, який опосередковував розвиток хронічної реактивованої мікст-інфекції, спричиненої опортуністичними збудниками, шляхом зниження імунного нагляду над ними в місцях персистенції в біологічних резервуарах організму.

Оскільки серед опортуністів переважав саме HHV-7, відомий високою тропністю до структур медіанних відділів скроневих часток півкуль великого мозку, у пацієнтки розвинувся саме скроневий медіанний склероз, який зрештою призвів до появи розладів у психічній діяльності, вегетативної дисфункції, епілептиформної активності та ознак зміни особистості.

Отримані дані дали змогу сформулювати такий клінічний діагноз: Генетичний дефіцит фолатного циклу (*MTHFR*:2756 гомозигота, *MTHFR*:1298 гомозигота, *MTRR*:66 гомозигота), вибіркового дефіциту цитотоксичних NKT-клітин та первинний дефіцит IgE (*AICDA* c/t; rs 2028373, гетерозигота): хронічна реактивована вірусна мікст-інфекція (EBV + HHV7 + TTV + Adenoviruses): скроневий медіанний склероз: синдром хронічної втоми, стійкий цефал-

гічний синдром, тривожний розлад, депресивний синдром, вегетативна дисфункція з панічними атаками, парціальні епілептичні вегетативні напади, когнітивні порушення.

Відповідно до діагнозу розроблено план терапії з впливом на всі патогенетичні ланки хвороби: причинний первинний імунодефіцит, наслідкову опортуністичну вірусну інфекцію та кінцеві психіатричні порушення внаслідок вірусного ураження ЦНС. Для лікування дефіциту NKT-клітин призначено комбіновану імунотерапію Пропесом та Інфламафертином згідно з результатами відповідного клінічного дослідження [2]. Для компенсації дефіциту IgE додатково призначено імуноглобулін людини нормального для внутрішньовенного введення в дозі 200 мг/кг маси тіла на місяць за даними відповідного контрольованого випробування [24]. З метою пригнічення вірусної репродукції призначено валіновий ефір ганцикловіру перорально в дозі 450 мг двічі на добу після їди протягом 3 міс. Психотропна корекція полягала в прийомі сертраліну в дозі 100 мг/добу зранку та прегабаліну в дозі 75 мг на ніч.

У результаті комплексного лікування, яке впливало на всі значущі патогенетичні ланки хвороби, вдалося значно поліпшити клінічний стан пацієнтки, досягти компенсації імунодефіциту та майже повного пригнічення вірусної репродукції в лейкоцитах крові.

Так, при оцінці психічного стану за шкалою оцінки ступеня тяжкості синдрому хронічної втоми за Д. С. Беллом отримано 100 балів (скарги відсутні; нормальна активність; відновлення працездатності та фізичних навантажень), за шкалою оцінки психічного статусу MMSE-28—23 бали (зменшення переддементних когнітивних порушень). Госпітальна шкала оцінки тривожності та депресії HADS: тривожність — 2 бали (відсутня), депресія — 0 балів (відсутня).

Не виявлено ДНК зазначених вірусів у клітинах крові, за винятком TTV, чия активність становила 10 000 в. ч. у пробі. Критично важливим було повне усунення ознак реактивованої HHV-7-інфекції за даними ПЛР лейкоцитів крові.

Результати імунологічних обстежень свідчили про нормалізацію раніше зниженої кількості NKT-клітин у крові (4,7%, норма — від 3 до 8%) і кількості лімфоцитів. Сироваткова концентрація IgE залишилася без змін.

Клінічний випадок 2

Пацієнтка І., 46 років, звернулася зі скаргами на постійну загальну слабкість і втомлюваність, втрату можливості працювати, відчуття ломоти в тілі, викручування в суглобах рук та ніг, які посилюються при зміні погоди та контакті з водою, дифузні болі в м'язах спини, порушення короткочасної пам'яті, періодичне підвищення температури тіла (до 37,2—37,4 °С), епізоди невмотивованої тривожності та серцебиття. Під час консультації

просила вимкнути кондиціонер, оскільки виникали різкі неприємні відчуття в тілі.

Зазначені симптоми з'являлись та наростали поступово, починаючи з 2010 р., коли вперше виникли загальна слабкість і втомлюваність, які часто супроводжувались підвищенням температури тіла до 37,0—37,2 °С. Такий стан тривав 2—3 роки, пізніше виникла швидка слабкість у м'язах при звичайних фізичних навантаженнях, тяжкість при засинанні та часті пробудження вночі, судоми в ногах. Через деякий час виник дифузний біль у м'язах спини, суглобах, неприємні відчуття в тілі при знаходженні на протязі, з приводу чого звернулася до невролога (2017). Установлено діагноз нейропатичного болю та призначене лікування прегабаліном та сертраліном, яке приймала протягом 2 років поспіль без значного полегшення стану. Перенесла декілька психотичних епізодів із різким збудженням, параноїдальними виявами, неадекватною поведінкою. З приводу цього приймала антипсихотики.

Психічний статус. Шкала оцінки ступеня тяжкості синдрому хронічної втоми за Д. С. Беллом: 40 балів (помірний дискомфорт у спокої, після помірних навантажень; активність знижена на 50—70% від звичайної; неможливість впоратися зі складними справами; легкі справи може виконувати протягом 3—4 год/добу; необхідні перерви на відпочинок). Шкала оцінки психічного статусу (MMSE-28): 24 бали (переддементні когнітивні порушення). Госпітальна шкала оцінки тривожності та депресії

(HADS): тривожність — 20 балів (клінічно виражена), депресія — 18 балів (клінічно виражена).

Неврологічний огляд. Свідомість ясна. Астенізована, тривожна, неврівноважена. З боку черепних нервів — тремор повік та язика, установочний горизонтальний ністагм. Періостальні та сухожильні рефлекси дифузно погашані, викликаються з розширених рефлексогенних зон. Позитивний симптом Штрюмпеля з обох боків. При виконанні пальце-носової проби наявний легкий інтенційний тремор, координаторні проби виконує невпевнено, але без промахів. Позитивний симптом Маринеску—Радовічі з обох боків. У позі Ромберга наявне легке похитування без втрати рівноваги. Порушень функціонування тазових органів не виявлено. Хода нормальна.

MPT головного мозку в конвенційних режимах демонструвала зони патологічного гіперінтенсивного МР-сигналу в ділянці гіпокампів та острівців з локальним розширенням лікворних шляхів, що вказувало на наявність ознак скроневого медіанного склерозу з початковими виявами атрофії структур лімбічної системи мозку (рис. 7).

За результатами МРТ головного мозку призначено проведення ПЛР клітин крові з видоспецифічними праймерами опортуністичних вірусів. За даними ПЛР ідентифіковано ДНК HHV-6 на рівні 10 000—100 000 в. ч. і TTV — 10 000 в. ч. у пробі, що вказувало на наявність реактивованої вірусної мікст-інфекції. Розвиток скроневого медіанного склерозу пов'язали саме з реактивацією HHV-6

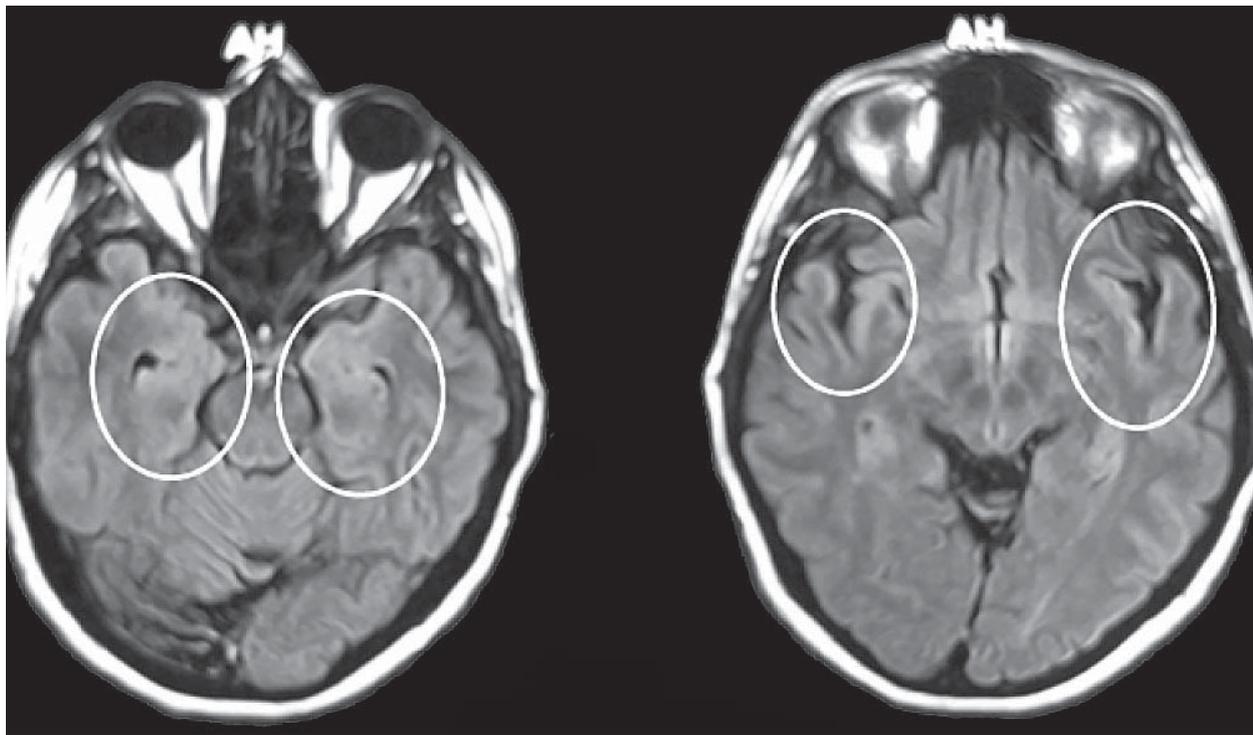


Рис. 7. МР-знімки головного мозку пацієнтки І., які демонструють гіперінтенсивність МР-сигналу в ділянці гіпокампів та острівців з обох боків та локальне розширення лікворних шляхів (обведено овалами)

згідно з науковими доказами. Крім того, відзначено початкові ознаки параінфекційного аутоімунного синдрому (титр ANA в крові 1 : 100).

Виявлення реактивованих опортуністичних вірусних інфекцій спонукало до проведення імунологічного обстеження з метою оцінки імунного статусу, оскільки реактивація опортуністів зазвичай відзначається в імуноскомпрометованому організмі. У пацієнтки мали місце лімфопенія, підвищена ШОЕ (до 25 мм/год) та вибірково-тотальний дефіцит маннозозв'язувального лектину. Сироваткова концентрація зазначеного лектину становила 0 нг/мл (норма > 450 нг/мл). Інші показники імунного статусу були нормальними.

Отримані імунологічні дані, що вказували на вибірково повний дефіцит маннозозв'язувального лектину, були підставою для проведення адресного генетичного тестування на предмет пошуку мутацій у гені *MBL2* [5]. Цей тест проведено в лабораторії нейробіохімії Інституту нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України методом ПЛР з рестрикцією (рис. 8). За результатами генетичних тестів ідентифіковано три патологічні заміни в гені *MBL2* : 223 С/Т, 230 G/A, 239 A/G. Таким чином, підтвердили клінічний діагноз первинного дефіциту маннозозв'язувального лектину.

Таким чином, установили, що пацієнтка має первинний (генетичний) дефіцит маннозозв'язувального лектину, який опосередковував хронічну реактивацію HHV-6 з розвитком скроневого медіанного склерозу, котрий виявлявся у вигляді психіатричних симптомів та зміни особистості.

Отримані дані дали змогу встановити такий клінічний діагноз: Первинний дефіцит маннозозв'язувального лектину (мутації в гені *MBL2* 223 с/т, 230 g/a, 239 g/a): хронічна реактивована мікстинфекція (HHV-6 + TTV) з параінфекційним аутоімунним синдромом (ANA 1 : 100): скроневий медіанний склероз: психотичні епізоди, церебрастенічний синдром, вегетативна дисфункція з панічними атаками, порушення функції короткочасної пам'яті, тривожний розлад, депресивний синдром, порушення функції сну, персистувальна фіброміалгія.

Згідно із встановленим клінічним діагнозом призначено комплексну терапію з впливом на всі значущі патогенетичні ланки хвороби: причинний імунодефіцит, репродуктивну активність опортуністичних нейротропних вірусів, психічний статус як вияв вірусіндукованого ураження ЦНС. Дефіцит маннозозв'язувального лектину лікували шляхом заміщення препаратом криоконсервованої плазми крові людини сумісної групи, який містив донорські молекули лектину, в дозі 10 мл/кг маси тіла внутрішньовенно краплинно двічі на місяць протягом 3 міс поспіль [5]. Для пригнічення активності реактивованих вірусів рекомендували валіновий ефір ганцикловіру перорально в дозі 450 мг двічі на добу після їди протягом 3 міс. З метою корекції психічного статусу призначили рисперидон у дозі

3 мг/добу та пароксетин у дозі 40 мг/добу перорально. Після компенсації імунного, вірусологічного та психічного статусу провели курс нейрореабілітації цереброкурином та цитиколіном.

Завдяки комплексній терапії вдалося компенсувати дефіцит маннозозв'язувального лектину (досягнута сироваткова концентрація лектину 470 нг/мл), усунути ДНК HHV-6 із лейкоцитів крові та поліпшити стан психічної діяльності. Зокрема, за шкалою оцінки ступеня тяжкості синдрому хронічної втоми за Девідом С. Беллом отримано 80 балів (легкий дискомфорт у спокої, який може підсилуватись після навантажень; мінімальні обмеження в діяльності при навантаженнях; при напруженому робочому дні виникають проблеми), за шкалою оцінки психічного статусу (MMSE-28) — 26 балів (позитивна динаміка переддементних когнітивних порушень). Госпітальна шкала оцінки тривожності та депресії (HADS): тривожність — 8 балів (субклінічно виражена), депресія — 9 балів (субклінічно виражена). Через 3 міс комплексного лікування отримано виразний позитивний результат, який перевищував успіхи дворічної ізольованої психотропної терапії.

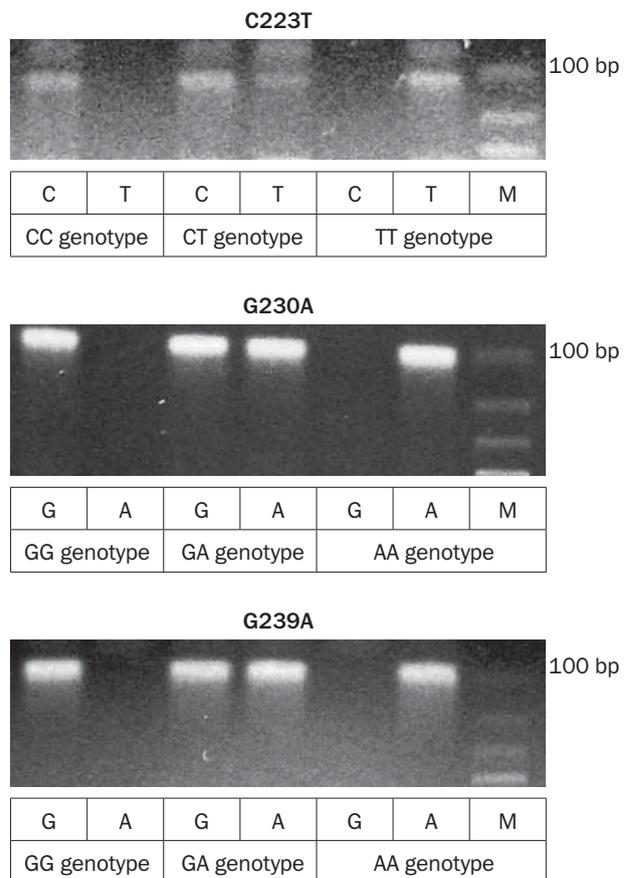


Рис. 8. Результати визначення патогенних поліморфних варіантів 221CG, 239GC, 550GC, 223CT, 230GC у гені *MBL2* (*rs5030737*) методом полімеразної ланцюгової реакції з рестрикцією в гелі

Висновки

Досягнення нейроімунології дають змогу подивитися під іншим кутом на походження деяких інвалідизувальних психічних, вегетативних та епілептиформних розладів у людей. Концепція скроневого медіанного склерозу як прогресуючого вірус-індукованого нейродегенеративного процесу обґрунтовує необхідність облігатного проведення МРТ головного мозку у пацієнтів з тяжкою психосоматичною патологією для пошуку феномену патологічної гіперінтенсивності МР-сигналу в ділянці мезолімбічних структур скроневої частки півкуль великого мозку. Ці дані мають бути підставою для проведення раціонально спланованих вірусологічних досліджень на предмет пошуку ознак реактивованих HHV-6 і/або HHV-7-інфекцій, які згідно з останніми даними тісно асоційовані з розвитком і прогресуванням скроневого медіанного склерозу в людей. Ідентифікація опортуністичних вірусів у стані реактивації — вагома підстава для призначення розширеного імунологічного дослідження з метою виявлення та оцінки причинного імунодефіциту, який опосередковує вірусну реактивацію із стану персистенції в біологічних резервуарах у зв'язку з послабленням імунного нагляду. Слід враховувати, що, крім вторинної імуносупресії, в клінічній практиці часто трапляються первинні (генетично детерміновані) мінорні імунодефіцити, які також можуть спричинити втрату контролю з боку імунної системи над

Конфлікту інтересів немає.

персистуючими HHV-6 і HHV-7 у слинних залозах з формуванням феномену вірусемії.

Таким чином, раціональний клінічний діагноз має складатися принаймні з трьох частин, перша з яких описуватиме причинний імунодефіцит, друга — характеризуватиме реактивовану нейротропну вірусну інфекцію, а третя — форму ураження ЦНС і пов'язані з цим психіатричні та неврологічні клінічні вияви. Відповідно до цього, лікувальні стратегії мають бути комплексними і передбачати одночасний вплив на причинний імунодефіцит, вірусну інфекцію, котра активується в умовах імуносупресії та призводить до ураження ЦНС, і порушення психічного/неврологічного статусу пацієнта, які є наслідком дії вірусних агентів на нервову систему та підставою для звернення пацієнта по медичну допомогу. При цьому слід звертатися до різних клінічних рекомендацій і протоколів, які регламентують лікування певних імунодефіцитних хвороб, вірусних інфекцій та психічних розладів, оскільки немає єдиного узагальненого документа з клінічного ведення таких пацієнтів. Для ефективнішого вирішення цієї мультидисциплінарної проблеми слід створювати багатопрофільні команди медичних спеціалістів з участю психіатра, невролога, клінічного імунолога та інфекціоніста, або як альтернативу готувати високоспеціалізованих фахівців з нейроімунології з міждисциплінарним розумінням проблеми.

Література

1. Мальцев Д. В. Герпесвірусні нейроінфекції людини. — К.: Центр учбової літератури, 2015. — 468 с.
2. Мальцев Д. В. Ефективність комбінованої імунотерапії Пропесом та Інфламафертином при дефіциті природних кірців та природних кілерних Т-лімфоцитів, асоційованих з генетичним дефіцитом фолатного циклу // Матеріали наук.-практ. конф. «Нові досягнення в імунології та алергології», 15—16 вересня 2017 року, м. Київ // Ж. Імунологія та алергологія. — 2017. — № 1—2. — С. 26.
3. Мальцев Д. В. Імунодефіцит, обумовлений генетически детермінованим порушенням фолатного циклу, у дітей с расстройством аутистического спектра // Імунологія та алергологія, наука і практика. — 2019. — № 1. — С. 4—22.
4. Мальцев Д. В. Клініка і діагностика скроневого медіанного склерозу, асоційованого з герпесвірусними інфекціями // Міжнар. неврол. журн. — 2019. — № 3(105). — С. 5—15.
5. Мальцев Д. В. Клінічні випадки дефіциту маннозозв'язувального білка // Укр. мед. часопис. — 2015. — № 2(106). — С. 122—127.
6. Мальцев Д. В., Казмірчук В. Є. Герпесвірусна нейроінфекція і скронева медіанна епілепсія. — К.: Фенікс, 2011. — 242 с.
7. Мальцев Д. В., Казмірчук В. Є. Ефективність противірусного лікування при герпесвірусній нейроінфекції зі скроневою епілепсією // Міжнар. неврол. журн. — 2011. — № 4(42). — С. 21—28.
8. Мальцев Д. В., Недопако Я. Я., Трицик В. Ф та ін. Скронева медіанний склероз // Укр. неврол. журн. — 2015. — № 4. — С. 7—20.
9. Мальцев Д. В. Фактор некрозу пухлини альфа як біомаркер тяжкості стану і прогнозування при герпесвірусній нейроінфекції з епілептичним синдромом // Укр. неврол. журн. — 2011. — № 2. — С. 5—18.
10. Aburakawa Y., Katayama T., Saito T. et al. Limbic Encephalitis Associated with Human Herpesvirus-7 (HHV-7) in an Immunocompetent Adult: The First Reported Case in Japan // Intern. Med. — 2017. — Vol. 56(14). — P. 1919—1923. doi: 10.2169/ internalmedicine.56.8185.
11. de Oliveira G. N., Kummer A., Salgado J. V. et al. Psychiatric disorders in temporal lobe epilepsy: an overview from a tertiary service in Brazil // Seizure. — 2010. — Vol. 19(8). — P. 479—484. doi: 10.1016/j.seizure.2010.07.004.
12. Dinn J. J. Transolfactory spread of virus in herpes simplex encephalitis // Br. Med. J. — 1980. — Vol. 281(6252). — P. 1392. doi: 10.1136/bmj.281.6252.1392.
13. Donati D., Akhyani N., Fogdell-Hahn A. et al. Detection of human herpesvirus-6 in mesial temporal lobe epilepsy surgical brain resections // Neurology. — 2003. — Vol. 61(10). — P. 1405—1411.
14. Engdahl E., Niehusmann P., Fogdell-Hahn A. et al. The effect of human herpesvirus 6B infection on the MAPK pathway // Virus Res. — 2018. — Vol. 256. — P. 134—141.
15. Fotheringham J., Williams E. L., Akhyani N., Jacobson S. Human herpesvirus 6 (HHV-6) induces dysregulation of glutamate uptake and transporter expression in astrocytes // J. Neuroimmune Pharmacol. — 2008. — Vol. 3(2). — P. 105—116. doi: 10.1007/s11481-007-9084-0.
16. Harberts E., Yao K., Wohler J. E. et al. Human herpesvirus-6 entry into the central nervous system through the olfactory pathway // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. — 2011. — Vol. 108(33). — P. 13734—13739. doi: 10.1073/pnas.1105143108.
17. Hermann B. P., Seidenberg M., Schoenfeld J. et al. Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy // Arch. Neurol. — 1997. — Vol. 54(4). — P. 369—376. doi: 10.1001/archneur.1997.00550160019010.

18. Li J. M., Huang C., Yan B. et al. HHV-7 in adults with drug-resistant epilepsy: a pathological role in hippocampal sclerosis? // *J. Clin. Virol.* — 2014. — Vol. 61 (3). — P. 387—392.
19. Li J. M., Lei D., Peng F. et al. Detection of human herpes virus 6B in patients with mesial temporal lobe epilepsy in West China and the possible association with elevated NF- κ B expression // *Epilepsy Res.* — 2011. — Vol. 94 (1—2). — P. 1—9. doi: 10.1016/j.eplesyres.2010.11.001.
20. Liimatainen S., Fallah M., Kharazmi E., Peltola M., Peltola J. Interleukin-6 levels are increased in temporal lobe epilepsy but not in extra-temporal lobe epilepsy // *J. Neurol.* — 2009. — Vol. 256 (5). — P. 796—802. doi: 10.1007/s00415-009-5021-x.
21. Meeuwse S., Persoon-Deen C., Bsibsi M. et al. Modulation of the cytokine network in human adult astrocytes by human herpesvirus-6A // *J. Neuroimmunol.* — 2005. — Vol. 164 (1—2). — P. 37—47. doi: 10.1039/c7cp01594a.
22. Messas C. S., Mansur L. L., Castro L. H. Semantic memory impairment in temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis // *Epilepsy Behav.* — 2008. — Vol. 12 (2). — P. 311—316. doi: 10.1016/j.yebeh.2007.10.014.
23. Munger Clary H. M., Snively B. M., Hamberger M. J. Anxiety is common and independently associated with clinical features of epilepsy // *Epilepsy Behav.* — 2018. — Vol. 85. — P. 64—71. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.05.024.
24. Roa S., Isidoro-Garcia M., Davila I. et al. Molecular analysis of activation-induced cytidine deaminase gene in immunoglobulin-E deficient patients // *Clin. Dev. Immunol.* — 2008. — Vol. 2008. — P. 1467—1415. doi: 10.1155/2008/146715.
25. Rzezak P., Guimarães C., Fuentes D. et al. Episodic and semantic memory in children with mesial temporal sclerosis // *Epilepsy Behav.* — 2011. — Vol. 21 (3). — P. 242—247. doi: 10.1016/j.yebeh.2011.03.032.
26. Szargar M., Carlen P. L., Wennberg R. et al. Panic attack semiology in right temporal lobe epilepsy // *Epileptic. Disord.* — 2003. — Vol. 5 (2). — P. 93—100.
27. Schlitt M., Bucher A. P., Quindlen E. A. et al. Nonfulminant herpes simplex encephalitis as a cause for mesial temporal sclerosis // *Med. Hypotheses.* — 1990. — Vol. 33 (3). — P. 177—179. doi: 10.1016/0306-9877(90)90172-b.
28. Taylor D. C. Factors influencing the occurrence of schizophrenia-like psychosis in patients with temporal lobe epilepsy // *Psychol. Med.* — 1975. — Vol. 5 (3). — P. 249—254. doi: 10.1017/s0033291700056609.
29. Uesugi H., Shimizu H., Maehara T. et al. Presence of human herpesvirus 6 and herpes simplex virus detected by polymerase chain reaction in surgical tissue from temporal lobe epileptic patients // *Psychiatry Clin. Neurosci.* — 2000. — Vol. 54 (5). — P. 589—593. doi: 10.1046/j.1440-1819.2000.00758.x.
30. Wipfler P., Dunn N., Beiki O. et al. The viral hypothesis of mesial temporal lobe epilepsy — Is human herpes virus-6 the missing link? A systematic review and meta-analysis // *Seizure.* — 2018. — Vol. 54. — P. 33—40. doi: 10.1016/j.seizure.2017.11.015.
31. Wu H. M., Huang C. C., Chen S. H. et al. Herpes simplex virus type 1 inoculation enhances hippocampal excitability and seizure susceptibility in mice // *Eur. J. Neurosci.* — 2003. — Vol. 18 (12). — P. 3294—3304. doi: 10.1111/j.1460-9568.2003.03075.x.

Д. В. МАЛЬЦЕВ

Институт экспериментальной и клинической медицины
Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца, Киев

Клинические случаи хронической реактивированной инфекции HHV-6 и HHV-7 с картиной височного медианного склероза и изменением личности

У пациентов с хроническими реактивированными HHV-6 — и HHV-7-инфекциями нередко развиваются расстройства психики с изменением личности. Данные систематического обзора и метаанализа рандомизированных контролируемых клинических исследований 2018 г., подготовленного P. Wipfler и соавт., подтверждают ассоциацию инфекции, вызванной вирусом герпеса 6 типа, с височным медианным склерозом у людей. Доказательная база причастности герпесвирусов к развитию височного медианного склероза основывается на следующих фактах: закономерное развитие височного медианного склероза после височного и лимбического энцефалита герпесвирусной природы, наличие ДНК, РНК, белков вируса и свободных вирионов в зоне нейродегенерации, открытие ряда механизмов вирусиндуцированной нейродегенерации и эпилептогенеза, выявление корреляции между экспрессией вирусных белков и процессами глутаматергической эксайтотоксичности в зоне поражения, воспроизведение височного медианного склероза с эпилептическим синдромом у подопытных животных при экспериментальном инфицировании герпесвирусами и выяснение механизма трансольфакторной миграции герпесвирусов из верхних дыхательных путей к нейронам гиппокампов и миндалевидных тел височных долей полушарий большого мозга.

Приведены два клинических случая развития височного медианного склероза с психосоматическими, психотическими, эпилептическими, вегетативными, когнитивными и фибромиалгическими проявлениями у иммунокомпromетированных пациентов с первичными минорными иммунодефицитами при реактивации вирусов герпеса 6 и 7 типа. Эти случаи из практики позволяют наглядно продемонстрировать алгоритм диагностического поиска и терапевтических вмешательств при вирусиндуцированном нейродегенеративном процессе с поражением мезолимбических структур височных долей большого мозга.

Ключевые слова: вирусы герпеса 6 и 7 типа, височный медианный склероз, первичный иммунодефицит.

D. V. MALTSEV

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

Clinical cases of chronic reactivated HHV-6- and HHV-7-infection with temporal mesial sclerosis and personality changes

У пацієнтів с хроническими реактивованими HHV-6 — и HHV-7-інфекціями нередко развиваются расстройства психики с изменением личности. Data from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials published in 2018, prepared by Wipfler P. et al., confirm the association of HHV-6 and temporal mesial sclerosis in humans. The evidence base for the involvement of herpesviruses in the development of temporal mesial sclerosis is based on the following points: regular development of temporal mesial sclerosis after temporal or limbic encephalitis of herpesvirus etiology, the presence of DNA, RNA, virus proteins and free virion viruses in the neurodegenerative zone, detection of correlation between viral protein expression and glutamatergic excitotoxicity processes in the lesion area, reproduction temporal mesial sclerosis with epileptic syndrome in experimental animals during herpesvirus infection and elucidation of the mechanism of transfactor migration of herpesviruses from the upper respiratory tract to the neurons of the hippocampus and amygdala of the temporal lobes of the brain.

Patients with chronic reagents of HHV-6 and HHV-7 infections often experience mental disorders with personality changes. A 2018 systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials by P. Wipfler et al. confirm the association of herpes simplex virus type 6 infection with temporal median sclerosis in humans. The evidence base for the involvement of herpes viruses in the development of temporal median sclerosis is based on the following facts: regular development of temporal median sclerosis after temporal and limbic herpes virus encephalitis, the presence of DNA, RNA, virus proteins and free virions in the neurodegeneration zone, discovery of a number of mechanisms of virus-induced neurodegeneration, and epilepsy between the expression of viral proteins and the processes of glutamatergic excitotoxicity in the affected area, reproduction of temporal median sclerosis with epileptic syndrome in experimental animals with experimental infection with herpes viruses and elucidation of the mechanism of transfactor migration of herpes viruses from the upper respiratory tract to the neurons of the hippocampus and amygdala of the temporal lobes of the cerebral hemispheres.

Two clinical cases of the development of temporal median sclerosis with psychosomatic, psychotic, epileptic, autonomic, cognitive and fibromyalgic manifestations in immunocompromised patients with primary minor immunodeficiencies during reactivation of herpes viruses type 6 and 7 are presented. These cases from practice make it possible to demonstrate the algorithm of diagnostic search and therapeutic interventions in a virus-induced neurodegenerative process with damage to the mesolimbic structures of the temporal lobes of the brain.

Key words: herpes viruses of 6 and 7 types, temporal mesial sclerosis, primary immunodeficiency.