

Д.В. Мальцев

Інститут імунології та алергології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ

## Реактивована HHV-7-інфекція в сім'ї із загальним варіабельним імунodefіцитом

Описано випадки реактивованої HHV (human herpes virus)-7-інфекції у трьох членів однієї сім'ї із загальним варіабельним імунodefіцитом. Інфекція демонструвала безпрецедентну гетерогенність клінічних проявів. У одного пацієнта розвинувся HHV-7-лейкоенцефаліт, у іншої хворої — двобічний інтерстиціальний пневмоніт, а у третьої — мононуклеозоподібний синдром, що ускладнився синдромом Гійєна — Барре. Проведено аналіз наукової літератури з цієї проблеми.

Ключові слова: загальний варіабельний імунodefіцит, вірус герпесу 7-го типу.

### Вступ

Термін «загальний варіабельний імунodefіцит» (ЗВІД) застосовують для позначення випадків первинної гіпоімунoglobulinemії, не пов'язаної з мутаціями, що визначають розвиток хвороби Брутона і автосомно-рецесивних гігамглобулінемій. Наразі відомо 6 генів, мутації в яких є причинами клінічного фенотипу ЗВІД у людей, що охоплюють лише 15% випадків цієї імунodefіцитної хвороби. Однак 85% випадків, тобто у переважній більшості пацієнтів, має місце ЗВІД невідомого походження.

Частота хвороби у популяції різних країн коливається від 1:10 000 до 1:150 000, що залежить від якості виявлення цієї патології.

Встановлено, що гіпоімунoglobulinemія при ЗВІД зумовлена первинною дисфункцією В-лімфоцитів не частіше, ніж у 10% випадків (Kondo N. et al., 1993). Здебільшого в основі хвороби лежить дисфункція Т-лімфоцитів або дендритних клітин (приблизно по 45% випадків відповідно) (Cunningham-Rundles C., Radigan L., 2005). У деяких родичів хворих зі ЗВІДом відзначається дефіцит IgA (Aghamohammadi A. et al., 2008).

Класичним клінічним проявом хвороби є рецидивні кокові синупульмональні інфекції, а також бронхіальна інфекція, викликана гемофільною паличкою (Kalishajnen L. et al., 1998; Pfeiffer Y. et al., 2013). У багатьох хворих на цьому тлі розвиваються алергічні та аутоімунні ускладнення, а також пухлини (Aghamohammadi A. et al., 2012). Традиційно вважається, що хронічний ентеровірусний менінгоенцефаліт (Lau Y.L. et al., 1988) та поліомавірусні нейроінфекції (DeVries A.S. et al., 2011) трапляються найчастіше серед вірусних проявів цього імунodefіциту.

Однак останнім часом накопичено багато повідомлень про розвиток тяжких герпесвірусних нейроінфекцій у цієї категорії хворих, що дозволяє вважати герпесвірусні ускладнення типовим компонентом клінічної картини такої імунної дисфункції, принаймні — у деяких пацієнтів. Водночас

в доступній науковій літературі нами не знайдено публікацій про реактивовані HHV-7-інфекції при ЗВІД, що спонукало нас до підготовки описання клінічних випадків із власної практики.

### Випадок 1

Хворий 1 віком 27 років. Звернувся до Інституту імунології та алергології зі скаргами на слабкість у правій нозі й кульгання при ходьбі. З анамнезу відомо, що зазначені симптоми з'явилися в серпні 2012 р. на тлі гіпертермії. Оскільки відзначався також біль у попереку, хворому за місцем проживання встановили діагноз вертеброгенного радикулоневриту і провали відповідне лікування. Не задоволений результатами терапії пацієнт виконав магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку, де виявлено ознаки перивентрикулярної монофокальної лейкоенцефалії в лівій півкулі великого мозку (рис. 1).

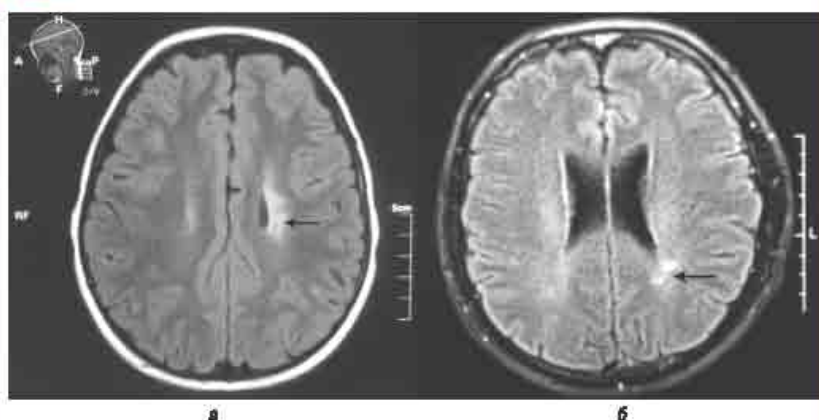
При огляді відзначено підвищення сухожилкових і періостальних рефлексів у правій нозі і позитивний рефлекс Бабінського, що відповідало картині не перифе-

ричного, а центрального парезу. Хворому порекомендували зробити полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) сироватки крові з видоспецифічними праймерами герпесвірусів, яка дозволила ідентифікувати дезоксирибонуклеїнову кислоту (ДНК) HHV-7. Оскільки виявлено реактивовану опортуністичну інфекцію, провели імунологічне обстеження, яке верифікувало гіпоімунoglobulinemію. Хворий отримав курс проти-вірусного лікування, після якого імунологічні тести повторили. Знову була ідентифікована гіпоімунoglobulinemія. У зв'язку з цим призначено в/в імунoglobulin в дозі 600 мг/кг/міс.

### Випадок 2

Хвора 2 віком 49 років, мати хворого 1. Звернулася до Інституту імунології та алергології у жовтні 2012 р. зі скаргами на задишку, надсадний малопродуктивний кашель, слабкість, втомлюваність, субфебрилітет протягом останнього місяця. Стан погано, але невпинно погіршувався за рахунок наростання задишки, що обмежувала рухову активність. При огляді відзначалося притуплення

Рис. 1



МРТ головного мозку хворого 1 у режимі FLAIR у аксальній проекції, що демонструє ознаки перивентрикулярної (а) і монофокальної лейкоенцефалії (б) (позначено стрілками)

Рис. 2



Рентгенограма легень хворої 2 у передній проекції, що демонструє ознаки двобічного інтерстиційного пневмоніту

перкуторного тону і послаблення везикулярного дихання у проекціях нижніх часток легень, а також акцент II тону на пульмональній артерії. Рекомендовано виконати рентгенографію легень, яка дозволила верифікувати двобічний інтерстиційний пневмоніт з ураженням нижньої частки зліва і нижньої та середньої часток справа (рис. 2).

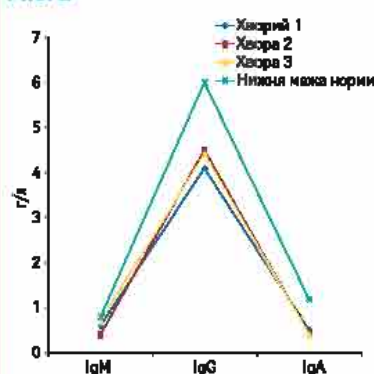
ПЛР сироватки крові виявила ДНК ННВ-7, однак не інших герпесвірусів. Імунологічне обстеження також демонструвало гіпоімунноглобулінемію. Аналогічні результати імунограми отримано після успішного противірусного лікування пневмоніту. Хворій також призначено внутрішньовенну імуноглобулінотерапію.

### Випадок 3

Хвора 3 віком 72 роки, бабуся хворого 1 по материнській лінії. З листопада 2012 р. почала відчувати невмотивовану загальну слабкість, втомлюваність, драту у горлі, субфебрилітет. Звернулася до поліклініки за місцем проживання, де встановили діагноз фарингіту, підщелепної, шийної та аксиллярної лімфаденопатії, з приводу чого провели курс антибіотикотерапії з частковим позитивним ефектом. У грудні 2012 р. на тлі персистуючої гіпертермії стан хворої став погіршуватися за рахунок наростання слабкості у нижніх кінцівках. Вже через кілька днів пацієнтка не могла самостійно пересуватися, а слабкість м'язів поширилася на верхні кінцівки, у зв'язку з чим її госпіталізували до неврологічного стаціонару. Тим часом стан продовжував погіршуватися — з'явилися бульбарні прояви з дисфагією і дисфонією. У неврологічному статусі відзначався млявий тетрапарез — глибокий у нижніх кінцівках і помірний — у верхніх. Нами рекомендовано виконати електронейроміографію, результати якої

свідчили про порушення провідності за поліневритичним типом. Вдалося ідентифікувати аутоантитіла до гангліозидів мієлінової оболонки периферичних нервів. ПЛР сироватки крові показувала наявність ДНК ННВ-7. В імунограмі відзначалася гіпоімунноглобулінемія. Повторний імунологічний аналіз дав аналогічні результати (рис. 3). Пацієнтці призначили імуноглобулін внутрішньовенно за неврологічними та імунологічними показаннями, а також курс противірусного лікування. Через 1 міс хвора могла самостійно пересуватися.

Рис. 3



Середні концентрації імуноглобулінів основних класів у сироватці крові описаних хворих порівняно з нижньою межею норми

### Обговорення

Ці клінічні випадки демонструють безпрецедентну гетерогенність клінічних симптомів реактивованої ННВ-7-інфекції у представників однієї сім'ї зі ЗВІДом.

У хворого 1 розвинулося ураження центральної нервової системи (ЦНС) у вигляді перивентрикуліту і монофокального лейкоенцефаліту, що призвело до виник-

нення центрального монопарезу контралатеральної нижньої кінцівки. Здатність ННВ-7 викликати енцефаліт у імунокомпрометованих осіб добре відома і характеризується (Chan P.K. et al., 2002).

У матері цього пацієнта виник двобічний інтерстиційний пневмоніт ННВ-7-етіології з прогресуючою дихальною недостатністю. За даними S. Astagliano та співавторів (2010) ДНК ННВ-7 виявлялася у бронхоальвеолярному лаважі у 44 із 212 пацієнтів, госпіталізованих до стаціонару із симптомами ураження дихальної системи.

У бабусі хворого по материнській лінії спочатку відзначався мононуклеозоподібний синдром, який згодом ускладнився аутоімунною реакцією за типом синдрому Гійєна — Барре. Про аутоімунні ускладнення у разі реактивованої ННВ-7-інфекції повідомляли раніше. Зокрема, T. Mihara та співавтори (2005) описали постінфекційний менінгоорадикулоневрит після перенесеної exanthema subitum ННВ-7-етіології. Встановлено, що синдром Гійєна — Барре може бути асоційований із реактивацією інших герпесвірусів, які володіють багатьма спільними властивостями з ННВ-7. J.H. Kang та співавтори (2010) показали, що ризик розвитку цього аутоімунного ускладнення різко підвищується після перенесеної VZV (varicella-zoster virus)-інфекції. Існують повідомлення про виникнення синдрому Гійєна — Барре у разі реактивованих EBV (Epstein — Barr virus) (Masajitis-Zagajewska A. et al., 2012) і ННВ-6-інфекції (Tomaszewska A. et al., 2010).

Незважаючи на те що всі пацієнти були близькими родичами, жили в однакових умовах і страждали на одне й те саме генетично детерміноване захворювання імунної системи, ННВ-7 призводив до формування принципово різної клінічної картини в кожного з них. Така гетерогенність могла бути причиною труднощів у діагностиці й пов'язана із властивістю пантропізму герпесвірусів.

Нам вдалося простежити динаміку взаємодії вірусу з членами однієї родини протягом 5 міс. На цьому прикладі показуємо, як опортуністичний патоген поступово, крок за кроком уражає сприйнятливі органи, переходячи від одного пацієнта до іншого і формуючи тяжкі пошкодження органів і систем. Це перше у світі повідомлення щодо динаміки взаємодії імунокомпрометованих осіб з опортуністичним вірусом, оскільки раніше повідомлення були присвячені описанню статичних випадків. Це також перша у світі публікація щодо реактивації ННВ-7 у пацієнтів зі ЗВІДом.

Раніше герпесвірусні інфекції не розглядалися як компонент клінічної картини ЗВІДу (Sa'Adu A. et al., 1993). Однак прикладення додаткових зусиль з виявлення цього імунодефіциту і діагностики герпесвірусних ускладнень, так само як і ширше впровадження внутрішньовенної імуноглобулінотерапії для контролю над бактеріальними інфекціями, зумовило появу великої кількості повідомлень про розвиток герпесвірусних уражень різних органів і систем

у пацієнтів із цією імунodefіцитною хворобою.

Зокрема, L. Borish та співавтори (2011) та M.K. Ansari, Jha Sanjeev (2010) незалежно повідомили про випадки скроневого часткового некротично-геморагічного енцефаліту HSV (herpes simplex virus)-1 етіології у пацієнтів зі ЗВІДом.

Нами також нещодавно здійснено таке повідомлення (Мальцев Д.В., 2012).

K. Kallio-Laipe та співавтори (2008) виявили дефіцит субкласів імуноглобулінів IgG1 і IgG3 у пацієнтів з HSV-1-енцефалітом.

M.D. Wit та співавтори (2002) описали регіонарний гранулематозний некротичний HSV-1-лімфаденіт у хворого зі ЗВІДом.

X. Drai та співавтори (2006) повідомили про розвиток коліту HSV-1-етіології у 69-річного пацієнта зі ЗВІДом, який припинив терапію внутрішньовенно імуноглобуліном. Відзначалася хронічна діарея з виразками у проктосигмоїдальній ділянці і сліпій кишці. Було виконано біопсію слизової оболонки кишечника та ідентифіковано ДНК HSV-1 за допомогою ПЛР *in situ*. Лікування за допомогою валацикловіру і поновлення базисної імунотерапії допомогло усунути вірусне ускладнення.

K.L. Beasley та співавтори (1997) описали поширені генітальні вегетації HSV-1-етіології у хворого зі ЗВІДом, які виявляли резистентність до ацикловіру. Лише застосування фоскарнету допомогло усунути такі прояви вірусної інфекції.

K. Kallio-Laipe та співавтори (2010) зареєстрували випадки рецидивного серозного менінгіту Молларе HSV-2-етіології у пацієнтів із дефіцитом субкласу IgG1 у сироватці крові.

K.L. Milligan та співавтори (2012) повідомили про множинні виразки антрального відділу шлунка VZV-етіології у 18-річного пацієнта зі ЗВІДом. ДНК VZV було виявлено у біоптатах з уражених ділянок слизової оболонки методом ПЛР *in situ*. Згодом відбулася дисемінація VZV-інфекції з появою симптомів панкреатиту, гепатиту, енцефалопатії, ниркової недостатності та гіпонатріємії. Проведено успішний курс ацикловіру внутрішньовенно у високій дозі. Класичний висип на шкірі не відзначався протягом усього періоду вірусного ускладнення.

G. Petrilli та співавтори (2011) повідомили про пухлину з гладких м'язів у надниркових залозах та дисеміновану дифузну великоклітинну В-лімфоцитарну лімфому EBV-етіології у 7-річної дівчинки зі ЗВІДом.

M.K. Jensen та співавтори (1997) описали EBV-позитивну первинну лімфому ЦНС у обох монозиготних близнюків, які страждали на ЗВІД. Був складним диференціальний діагноз із розсіяним склерозом.

G.W. Mierau та співавтори (1997) повідомили про первинну лейоміосаркому мозку EBV-етіології в ділянці лівої скроневої частки у 14-річної дівчинки зі ЗВІДом.

R. Toraldo та співавтори (1995) засвідчили хронічну активну EBV-інфекцію з розвитком лімфаденопатії, спленоменгальї, тромбоцитопенії і субфебрилітету у 18-річного пацієнта зі ЗВІДом. Нуклеарний анти-

ген EBV був ідентифікований у біоптаті з ураженого лімфатичного вузла. Застосування ацикловіру не привело до позитивної динаміки патологічного процесу. Покращення досягли лише після 6-місячного курсу людського лімфобластодного альфа-інтерферону.

Y. Wada та співавтори (1995) описали тяжку реактивовану CMV (cytomegalovirus)-інфекцію у 8-річного хлопчика з картиною ЗВІДу. Відзначали аутоімунну гемолітичну анемію, інтерстиційний пневмоніт, гемофагоцитарний синдром, хронічний гастроентероколіт.

A. Aghamohammadi та співавтори (2012) повідомили про CMV-ретиніт і синдром гіперактивності макрофагів у пацієнта з верифікованим ЗВІДом.

K. Ishikawa та співавтори (2002) також доповіли про ретиніт CMV-етіології у хворого зі ЗВІДом.

E. Stack та співавтори (2004) повідомили про випадок тяжкого CMV-ентериту при ЗВІДі. Незважаючи на терапію ганцикловіром і застосування внутрішньовенно імуноглобуліну, пацієнт невдовзі помер. Причиною летального кінця була запізнена діагностика імунodefіциту.

W.H. Wheat та співавтори (2005) повідомили про тяжку гранулематозну інтерстиційну хворобу легень HHV-8-етіології у пацієнта зі ЗВІДом.

Традиційно антитілам не приділяли важливої ролі у протигерпетичному імунітеті. Ці уявлення ґрунтувалися на спостереженнях щодо високого титру специфічних антитіл при реактивованих герпетичних інфекціях. Завдяки останнім дослідженням такі погляди зазнають певної трансформації. Справді, антитіла не усувають інфекцію *in situ*, однак важливі для запобігання гематогенній дисемінації патогену (Wirtz N. et al., 2008). Як видно, у всіх членів описаної сім'ї зі ЗВІДом спостерігалася віремія, сформована HHV-7.

Крім того, L. Borish та співавтори (2011) справедливо зазначають, що у деяких пацієнтів зі ЗВІДом відзначається дисфункція Т-клітин, що може бути причиною розвитку герпесвірусних ускладнень. Іноді у хворих із фенотипом ЗВІДу спостерігається додатковий дефіцит NK-клітин, що також може пояснити знижену резистентність до герпесвірусних агентів (Aspalter R.M. et al., 2000). Натомість D.A. Fulcher та співавтори (2009) описали дефіцит інваріантних NKT-клітин при ЗВІДі. R.M. Aspalter та співавтори (2007) повідомили про дефектну активацію Т-лімфоцитів внаслідок порушення коstimуляційного шляху, опосередкованого рецептором 2-го типу до фактора некрозу пухлини, при ЗВІДі. Як відомо, фактор некрозу пухлини-альфа стимулює реактивацію CMV із латентного стану (Simon C.O. et al., 2005), що може пояснити деякі випадки тяжкої реактивованої CMV-інфекції у хворих зі ЗВІДом. C. Cunningsham-Rundles, L. Radigan (2005) повідомили про дефіцит інтерлейкіну-12 при ЗВІДі, що знижує резистентність до внутрішньоклітинних збудників.

Зважаючи на складний імунологічний патерн, при ЗВІДі розвиваються не лише

герпесвірусні, але й інші інфекції, зумовлені внутрішньоклітинними збудниками. Зокрема, S. Nagula та співавтори (2007) виявили прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію, викликану JC-вірусом, у пацієнта зі ЗВІДом, що супроводжувався накопиченням наївних CD8<sup>+</sup> Т-клітин із фенотипом CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup> і дефіцитом Т-клітин пам'яті (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup> і CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>). Подібне повідомлення здійснили P.G. Scotton та співавтори (1998), O. Ardeniz та співавтори (2005) повідомили про артрит, зумовлений *Chlamydia pneumoniae*, при ЗВІДі. Натомість A. Steuer та співавтори (1996) описали септичний артрит, викликаний *Mycoplasma hominis*, у таких хворих. S. Mrusek та співавтори (2004) виявили токсоплазменний гранулематоз з ураженням легень, лімфатичних вузлів і печінки у 12-річної дитини зі ЗВІДом. За даними авторів, гранулематозні вогнища формуються у 5–10% випадків цієї хвороби і можуть викликатися різними причинами. Таким чином, ЗВІД має ширший фенотип, ніж вважалося до тепер, та інфекції, викликані внутрішньоклітинними збудниками, в тому числі — герпесвірусами, можливі у багатьох пацієнтів з цією імунodefіцитною хворобою.

## Висновки

Наш досвід свідчить про часте виникнення герпесвірусних уражень у пацієнтів зі ЗВІДом. Наразі відбувається своєрідна трансформація поглядів на роль антитіл у противірусному імунітеті й місце вірусних інфекцій у клінічній картині первинних гіпоімуноглобулінемій. Пацієнти зі ЗВІДом є групою ризику за реактивованими герпесвірусними інфекціями, тому потребують проведення відповідного діагностичного пошуку, а за необхідності — призначення противірусного лікування. Гетерогенність клінічних симптомів герпесвірусних інфекцій при ЗВІДі не має бути причиною перешкод для правильної діагностики ускладнень, викликаних цими патогенами.

## Список використаної літератури

- Мальцев Д.В. (2012) Останні досягнення у діагностиці і лікуванні герпесвірусних нейроінфекцій людини. Укр. неврол. журн., 2: 7–21.
- Aghamohammadi A., Abolhassani H., Hirbod-Mobarakeh A. et al. (2012) The uncommon combination of common variable immunodeficiency, macrophage activation syndrome, and cytomegalovirus retinitis. *Viral Immunol.*, 25(2): 161–165.
- Aghamohammadi A., Mohammadi J., Parvaneh N. et al. (2008) Progression of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 147(2): 87–92.
- Ansari M.K., Sanjeev Jha (2010) Herpes simplex encephalitis in a patient having common variable immunodeficiency. *Ann. Trop. Med. Public Health*, 3(1): 30–32.
- Ardeniz O., Gülbahar O., Mete N. et al. (2005) *Chlamydia pneumoniae* arthritis in a patient with common variable immunodeficiency. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 94(4): 504–508.
- Aspalter R.M., Eibl M.M., Wolf H.M. (2007) Defective T-cell activation caused by impairment of the TNF receptor 2 costimulatory pathway in common variable immunodeficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 120(5): 1193–1200.

- Aspalter R.M., Sewell W.A., Dolman K. et al.** (2000) Deficiency in circulating natural killer (NK) cell subsets in common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinemia. *Clin. Exp. Immunol.*, 121(3): 506–514.
- Astegiano S., Costa C., Terlizzi M.E. et al.** (2010) Detection of human herpesvirus-7 DNA in bronchoalveolar lavage. *Intervirology*, 53(2): 119–123.
- Beasley K.L., Cooley G.E., Kao G.F. et al.** (1997) Herpes simplex vegetans: atypical genital herpes infection in a patient with common variable immunodeficiency. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 37(5 Pt 2): 860–863.
- Borish L., Ayars A.G., Kirkpatrick C.H.** (2011) Common variable immunodeficiency presenting as herpes simplex virus encephalitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 127(2): 541–543.
- Chan P.K., Chik K.W., To K.F. et al.** (2002) Case report: human herpesvirus 7 associated fatal encephalitis in a peripheral blood stem cell transplant recipient. *J. Med. Virol.*, 66(4): 493–496.
- Cunningham-Rundles C., Radigan L.** (2005) Deficient IL-12 and dendritic cell function in common variable immune deficiency. *Clin. Immunol.*, 115(2): 147–153.
- DeVries A.S., Harper J., Murray A. et al.** (2011) Vaccine-derived poliomyelitis 12 years after infection in Minnesota. *N. Engl. J. Med.*, 364(24): 2316–2323.
- Dray X., Treton X., Mazon M.C. et al.** (2006) Herpes simplex virus type 1 colitis in a patient with common variable immunodeficiency syndrome. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 18(5): 541–544.
- Fulcher D.A., Avery D.T., Fewings N.L. et al.** (2009) Invariant natural killer (iNK) T cell deficiency in patients with common variable immunodeficiency. *Clin. Exp. Immunol.*, 157(3): 365–369.
- Ishikawa K., Ando Y., Narita M. et al.** (2002) Cytomegalovirus retinitis during immunotherapy for common variable immunodeficiency. *J. Infect.*, 44(1): 55–56.
- Jensen M.K., Koch-Henriksen N., Johansen P. et al.** (1997) EBV-positive primary central nervous system lymphomas in monozygote twins with common variable immunodeficiency and suspected multiple sclerosis. *Leuk. Lymphoma*, 28(1–2): 187–193.
- Kainulainen L., Nikoskelainen J., Vuorinen T. et al.** (1999) Viruses and bacteria in bronchial samples from patients with primary hypogammaglobulinemia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 159(4 Pt 1): 1199–1204.
- Kallio-Laine K., Seppänen M., Aittoniemi J. et al.** (2010) HLA-DRB1\*01 allele and low plasma immunoglobulin G1 concentration may predispose to herpes-associated recurrent lymphocytic meningitis. *Hum. Immunol.*, 71(2): 179–181.
- Kallio-Laine K., Seppänen M., Lokki M.L. et al.** (2008) Widespread unilateral pain associated with herpes simplex virus infections. *J. Pain*, 9(7): 658–665.
- Kang J.H., Sheu J.J., Lin H.C.** (2010) Increased risk of Guillain-Barré syndrome following recent herpes zoster: a population-based study across Taiwan. *Clin. Infect. Dis.*, 51(5): 525–530.
- Kondo N., Inoue R., Yano M. et al.** (1993) Defective calcium-dependent signal transduction in B lymphocytes of a certain common variable immunodeficiency. *Exp. Clin. Immunogenet.*, 10(1): 16–20.
- Lau Y.L., Levinsky R.J., Morgan G., Strobel S.** (1988) Dual meningoencephalitis with echovirus type 11 and adenovirus in combined (common variable) immunodeficiency. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 7(12): 873–876.
- Masajtis-Zagajewska A., Muras K., Mochec-Ka-Thoelke A. et al.** (2012) Guillain-Barré syndrome in the course of EBV infection after kidney transplantation — a case report. *Ann. Transplant.*, 17(3): 133–137.
- Mierau G.W., Greffe B.S., Weeks D.A.** (1997) Primary leiomyosarcoma of brain in an adolescent with common variable immunodeficiency syndrome. *Ultrastruct. Pathol.*, 21(3): 301–305.
- Mihara T., Mutoh T., Yoshikawa T. et al.** (2005) Postinfectious myeloradiculoneuropathy with cranial nerve involvements associated with human herpesvirus 7 infection. *Arch. Neurol.*, 62(11): 1755–1757.
- Milligan K.L., Jain A.K., Garrett J.S., Knutsen A.P.** (2012) Gastric ulcers due to varicella-zoster reactivation. *Pediatrics*, 130(5): e1377–e1381.
- Mrussek S., Marx A., Kummerle-Deschner J. et al.** (2004) Development of granulomatous common variable immunodeficiency subsequent to infection with *Toxoplasma gondii*. *Clin. Exp. Immunol.*, 137(3): 578–583.
- Narula S., LaRosa D.F., Kamoun M. et al.** (2007) Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with common variable immunodeficiency and abnormal CD8+ T-cell subset distribution. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 98(5): 483–489.
- Petrilli G., Lorenzi L., Paracchini R. et al.** (2011) Epstein-Barr Virus-Associated Adrenal Smooth Muscle Tumors and Disseminated Diffuse Large B-Cell Lymphoma in a Child With Common Variable Immunodeficiency: A Case Report and Review of the Literature. *Int. J. Surg. Pathol.*, Mar 31 [Epub ahead of print].
- Pfeifer Y., Meisinger I., Brechtel K., Gröbner S.** (2013) Emergence of a multidrug-resistant *Haemophilus influenzae* strain causing chronic pneumonia in a patient with common variable immunodeficiency. *Microb. Drug Resist.*, 19(1): 1–5.
- Sa'adu A., Thomson B.J., Bountiff L., Webster A.D.** (1993) Lymphotropic viruses in 'common variable' immunodeficiency — PCR analysis of lymphocyte DNA for HIV-1 and HHV-6. *Clin. Exp. Immunol.*, 91(1): 50–53.
- Scotton P.G., Vaglia A., Carniato A., Marchiori G.C.** (1998) Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with common variable immunodeficiency. *Clin. Infect. Dis.*, 26(1): 215–216.
- Simon C.O., Seckert C.K., Dreis D. et al.** (2005) Role for tumor necrosis factor alpha in murine cytomegalovirus transcriptional reactivation in latently infected lungs. *J. Virol.*, 79(1): 326–340.
- Stack E., Washington K., Avant G.R., Eisen G.M.** (2004) Cytomegalovirus enteritis in common variable immunodeficiency. *South. Med. J.*, 97(1): 96–101.
- Steuer A., Franz A., Furr P.M. et al.** (1996) Common variable immunodeficiency presenting as a *Mycoplasma hominis* septic arthritis. *J. Infect.*, 33(3): 235–237.
- Tomaszewska A., Nasilowska-Adamska B., Dzieciatkowski T., Marianska B.** (2010) Simultaneous human herpesvirus 6-associated encephalitis and Guillain-Barré syndrome in a patient after matched unrelated donor haematopoietic stem cell transplantation. *Arch. Med. Sci.*, 6(2): 288–290.
- Toraldo R., D'Avanzo M., Tolone C. et al.** (1995) Effect of interferon-alpha therapy in a patient with common variable immunodeficiency and chronic Epstein-Barr virus infection. *Pediatr. Hematol. Oncol.*, 12(5): 489–493.
- Wada Y., Sato T., Kitajima H., Kubo M.** (1995) Chronic cytomegalovirus infection that present specific clinical course — a case of a boy with common variable immunodeficiency. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, 18(2): 247–255.
- Wheat W.H., Cool C.D., Morimoto Y. et al.** (2005) Possible role of human herpesvirus 8 in the lymphoproliferative disorders in common variable immunodeficiency. *J. Exp. Med.*, 202(4): 479–484.
- Wirtz N., Schader S.I., Holtappels R. et al.** (2008) Polyclonal cytomegalovirus-specific antibodies not only prevent virus dissemination from the portal of entry but also inhibit focal virus spread within target tissues. *Med. Microbiol. Immunol.*, 197(2): 151–158.
- Witt M.D., Torno M.S., Sun N., Stein T.** (2002) Herpes simplex virus lymphadenitis: case report and review of the literature. *Clin. Infect. Dis.*, 34(1): 1–6.

## Реактивированная HHV-7-инфекция в семье с общим переменным иммунодефицитом

Д.В. Мальцев

**Резюме.** Описаны случаи реактивированной HHV (human herpes virus)-7-инфекции у трех членов одной семьи с общим переменным иммунодефицитом. Инфекция демонстрировала беспрецедентную гетерогенность клинических проявлений. У одного пациента развился HHV-7-лейкоэнцефалит, у другой больной — двусторонний интерстициальный пневмонит, а у третьей — мононуклеозоподобный синдром, осложнившийся синдромом Гийена — Барре. Проведен анализ научной литературы по этой проблеме.

**Ключевые слова:** общий переменный иммунодефицит, вирус герпеса 7-го типа.

## Reactivated HHV-7-infection in family with common variable immunodeficiency

D.V. Maltsev

**Summary.** We described cases of reactivated HHV (human herpes virus)-7-infection in three members of the family with common variable immunodeficiency. This infection demonstrated unprecedented heterogeneity of clinical symptoms in different patients. The first patient suffered from HHV-7-leukoencephalitis, the second — fell ill with bilateral interstitial pneumonia, and the third had mononucleosis-like disease, complicated with Guillain — Barré syndrome. Analysis of the scientific literature was performed.

**Key words:** common variable immunodeficiency, herpesvirus type 7.

### Адреса для листування:

Мальцев Дмитро Валерійович  
04080, Київ, вул. Туровська, 26  
Інститут імунології та алергології  
Національного медичного університету  
імені О.О. Богомольця

Одержано 03.06.2013