

Д.В. Мальцев

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

Клінічні випадки дефіциту манозозв'язувального білка

У статті наведено два клінічних випадки генетично детермінованого дефіциту манозозв'язувального білка у пацієнтів молодого віку. В одному з них мав місце рецидивний попереково-крижовий мієліт, спричинений вірусом герпесу 7-го типу, у другому — хронічна реактивована інфекція, індукована вірусом герпесу 6-го типу, що призвела до розвитку скроневого медіанного склерозу й асоційованої скроневої медіанної епілепсії. Призначено замісну імунотерапію із застосуванням препаратів свіжозамороженої плазми крові, що містить манозозв'язувальний білок здорових донорів.

Ключові слова: імунodefіцит, манозозв'язувальний білок, імунотерапія.

Дефіцит манозозв'язувального білка (МЗБ) — поширена в людській популяції імунodefіцитна хвороба, клінічні прояви та діагностика якої мають бути відомі лікарям усіх спеціальностей. Встановлено, що зазначену імунну дисфункцію виявляють у 5–10% населення. МЗБ є сироватковим шаблонрозпізнавальним рецептором природженого імунітету людини, що здатен взаємодіяти із залишками манози на поверхні малігнізованих клітин, мікроорганізмів і гельмінтів. Зазначений гострофазовий білок є важливим у реалізації гуморальних механізмів природженого імунітету, зокрема — нейтралізації, опсонізації та ініціації лектинового шляху активації системи комплементу. Окрім того, він сприяє запуску імунної відповіді на антигени. Клінічні прояви дефіциту МЗБ мають достатньо широкий спектр і включають рецидивний та/чи аномально тяжкий перебіг бактеріальної, вірусної, грибкової інфекції, паразитарних інвазій, а також автоімунні, алергічні, неопластичні й соматичні патологічні процеси.

Щодо чутливості до бактеріальних агентів при дефіциті МЗБ доцільно зазначити суттєве зниження резистентності до пневмококів (Muñoz-Almagro C. et al., 2014) і нейсерій (Manuel O. et al., 2007b). Описані рецидивні інфекції, спричинені *Staphylococcus aureus* (Justice J.M. et al., 2014), *Pseudomonas aeruginosa* (Møller-Kristensen M. et al., 2006), *Haemophilus influenzae* (Resman F. et al., 2011), *Burkholderia multivorans* (Whitehouse J.L. et al., 2005), *Escherichia coli* (Smithson A. et al., 2007). Відзначається знижена опірність до вірусу простого герпесу (HSV) 1-го (Valdimarsson H., 2003) і 2-го типів (Boysen T., Clausen M.R., 2004; Gadjeva M. et al., 2004), цитомегаловірусу (CMV) (Ghods F.J. et al., 2009; Hu Y. et al., 2010; Kwakkel-van Erp J.M. et al., 2011), папіломавірусів (Segat L. et al., 2009). Описані випадки невинно рецидивного кандидозу (Oliva A.M. et al., 2009) та інвазивного аспергілозу (Lambougle J. et al., 2009). Розвиток ряду тяжких форм гельмінтозів, у тому числі стронгілодозу (Parikh P. et al., 2013) і шистосомозу (Anthony J.S. et al., 2013), є особливістю дефіциту

МЗБ, оскільки паразитарні інвазії зазвичай не асоціюють із первинним імунodefіцитом.

Серед автоімунних проявів найчастіше розвиваються системний червоний вовчак (Tanha N. et al., 2014), ревматоїдний артрит (Saevarsdottir S. et al., 2001), хвороба Бехчета (Mumcu G. et al., 2009) та запальні захворювання кишечника (Bak-Romaniszyn L. et al., 2011; Kovacs M. et al., 2013). Алергічні прояви хвороби включають бронхіальну астму (Birbian N. et al., 2012), мультиформну еритему (Valdimarsson H. et al., 2003), атопічний дерматит (Richardson V.F. et al., 1983). Серед неопластичних ускладнень відомі пухлини ендокринних органів (Schuffenecker I. et al., 1991), гострий лімфобластний лейкоз (Schmiegelow K. et al., 2002), рак яєчника (Swierczko A.S. et al., 2014), гепатоцелюлярна карцинома, асоційована з вірусним гепатитом С (Eurich D. et al., 2011).

Дефіцит МЗБ обтяжує перебіг інфекційних хвороб, розвиток яких безпосередньо не пов'язаний з імунною дисфункцією, зокрема — грипу (Gao L. et al., 2014), ВІЛ-інфекції (Garred P. et al., 1997), вірусного гепатиту (Thio C.L. et al., 2005), легіонельозу (Eisen D.P. et al., 2007), бруцельозу (Bayram N. et al., 2012), кашлюку (Gröndahl-Yi-Hannuksela K. et al., 2013). Можливі неінфекційні прояви імунodefіциту, такі як швидкопрогресуючий атеросклероз судин (Vengen I.T. et al., 2012), гемокоагуляційні порушення (Ohlenschlaeger T. et al., 2004), спонтанні аборти чи передчасні пологи (Bodamer O.A. et al., 2006), метаболічна міопатія та гіпертрабекуляція лівого шлуночка серця (Finsterer J. et al., 2007), панічні атаки та біполярний розлад особистості (Foldager L. et al., 2014), хвороба Альцгеймера (Sjölander A. et al., 2013) і раптова смерть немовлят (Kilpatrick D.C. et al., 1998). Окрім того, дефіцит МЗБ спричиняє суттєве погіршення перебігу інших хвороб людини, зокрема муковісцидозу (Garred P. et al., 1999), синдрому Дауна (Nisihara R.M. et al., 2010) і тяжких опіків (Møller-Kristensen M. et al., 2006).

Водночас зазначена імунodefіцитна хвороба, парадоксально асоційована

з низкою сприятливих ефектів, що поряд із варіабельністю клінічного перебігу, найбільш ймовірно, є причиною її значного поширення серед людей. Йдеться про підвищення резистентності до туберкульозу (Søborg C. et al., 2003) і лепри (Dornelles L.N. et al., 2006) при м'яких формах імунodefіциту, а також зменшення об'єму вогнища при ішемічному інсульті (Osthoff M. et al., 2011), послаблення клінічних проявів синдрому Шегрена (Ramos-Casals M. et al., 2009) і ревматичного ураження серця у дорослих (Schafranski M.D. et al., 2004). Разом з тим відомі помірні позитивні ефекти не переважають сукупного негативного впливу імунodefіциту на стан здоров'я сучасної популяції.

Концентрацію МЗБ у сироватці крові вимірюють за допомогою ферментного імуносорбентного методу та ELISA. Мутації в гені *MBL2*, здебільшого — в 1 екзоні та промоторному регіоні, виявляють шляхом проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) або ДНК-секвенування. Диференційну діагностику слід проводити, насамперед, із дефіцитом серинової протеази-2, асоційованою з МЗБ, що може мати ідентичні клінічні прояви.

Виявлення зазначеного імунodefіцитного захворювання є важливим не лише для пояснення походження різноманітної патології людини, але й для своєчасного призначення адекватної імунотерапії, що здатна компенсувати наявний імунodefіцит і сприяти видужанню пацієнта. Сучасна замісна імунотерапія при дефіциті МЗБ передбачає застосування свіжозамороженої плазми крові та препаратів природного або рекомбінантного МЗБ (Valdimarsson H., 2003). Лікування слід проводити принаймні у трьох випадках: при рецидивних інфекційних епізодах із профілактичною метою, при гострому епізоді з метою негайного купірування та при хронічній хворобі, асоційованій із дефіцитом МЗБ, з метою покращення контролю над патологічним процесом (Gupta K. et al., 2008).

У публікації наведено опис двох клінічних випадків первинного дефіциту МЗБ із розвитком тяжких уражень нервової системи, зумовлених лімфотропними

β-герпесвірусами, про реактивацію яких раніше не повідомляли в контексті цього імунodefіциту.

Клінічний випадок 1

Пацієнт В., віком 26 років, звернувся в Інститут імунології та алергології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця зі скаргами на слабкість у ногах і утруднення при ходьбі. Переніс кілька випадків захворювання на ангіну, бронхіт і пневмонію в дитячому віці, однак загалом анамнез не був переобтяженим інфекційними епізодами. Захворювання на вітряну віспу, краснуху й епідемічний паротит мали гладкий перебіг. У віці 12–25 років на інфекційні ураження не хворів, за винятком гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) 2–3 рази на рік, що мали неускладнений перебіг. У віці 25 років переніс черговий епізод ГРВІ, після якого зберігався субфебрилітет, відчуття нездужання і загальної слабкості. З цього приводу неодноразово звертався до лікарів за місцем проживання, однак причину зазначених симптомів не встановлено. Приймав періодично антипіретики. Через 1 міс на тлі персистоючого субфебрилітету протягом кількох годин розвинулася слабкість у ногах, у зв'язку з чим хворий втратив змогу самостійно пересуватися. Був госпіталізований до неврологічного відділення стаціонару з попереднім діагнозом «спінальний ішемічний інсульт», при цьому ознак атеросклерозу, артеріальної гіпертензії та інших судинних чинників ризику не встановлено. Згідно з результатами магнітно-резонансної томографії (МРТ) попереково-крижового відділу спинного мозку, патологічних відхилень не виявлено. Отримував ноотропи, судинні препарати і вітаміни групи В. Стан хворого стабілізувався, однак існує суттєвим залишковим неврологічним дефіцитом. За висновками медико-соціальної експертної комісії визнаний інвалідом II групи, в подальшому перебував під диспансерним наглядом лікаря-невролога за місцем проживання. Відзначали повторні періоди субфебрилітету нез'ясованої етіології. Через 1 рік після первинного епізоду стан хворого погіршився внаслідок появи болю в поперековій ділянці хребта, посилення слабкості в ногах, затримки сечовипускання і дефекації. Госпіталізовано до неврологічного відділення стаціонару іншого лікувального закладу, в якому рекомендували проконсультуватися в Інституті імунології та алергології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

При неврологічному огляді виявлені ознаки асиметричного нижнього помірного парезу, парагіпестезії та порушення функції тазових органів. У загальному клінічному аналізі крові виявлені лімфоцитоз, поодинокі атипіві мононуклеари. Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — без відхилень. При дослідженні спінального ліквору виявлено незначний лімфоцитарний плеоцитоз і непропорційне підвищення вмісту білка — незначну клітинно-білкову дисоціацію. При МРТ-

дослідженні спинного мозку візуалізоване гіперінтенсивне вогнище в Т2-зваженому і FLAIR-режимах у попереково-крижовому відділі спинного мозку з поширенням на медулярний конус і кінський хвіст (рис. 1).

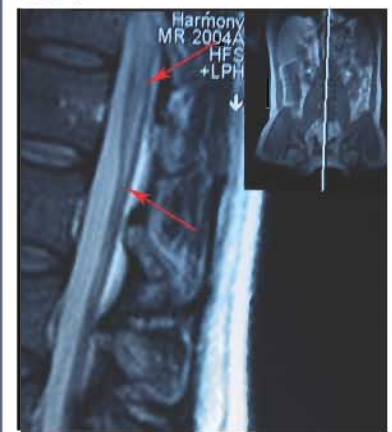
Дані електронейроміографії (ЕНМГ) демонстрували асиметричне ураження провідникових шляхів на рівні спинного мозку, що відповідало вогнищу ураження, візуалізованому на МРТ, і мозаїчне порушення іннервації м'язів нижніх кінцівок, ймовірно за все, спричинене залученням кінського хвоста (рис. 2).

Методом ПЛР ідентифіковано ДНК вірусу герпесу 7-го типу (HHV-7) у слині у значній кількості (>100 тис. ум. од.), у крові — в помірній кількості (10–100 тис. ум. од.) і в лікворі — в незначній кількості (≈1000 ум. од.). Інших вірусів герпесу, аденовірусу, ентеровірусів, JCV і токсоплазми не виявлено. При загальному огляді відзначені ознаки фарингіту і легкої генералізованої лімфаденопатії. На підставі наведених даних виставлено діагноз реактивованої HHV-7-інфекції з розвитком мононуклеозоподібного синдрому і рецидивного попереково-крижового мієліту. Про випадки HHV-7-індукованого мононуклеозоподібного синдрому (Chiu H.H. et al., 1998) і гострого мієліту (Miranda C.M. et al., 2011) повідомляли раніше в науковій літературі, майже виключно — серед імуноскомпрометованих осіб.

Оскільки HHV-7 є опортуністичним агентом, рекомендоване проведення ретельного імунологічного обстеження пацієнта, що включало вивчення субпопуляційного складу лімфоцитів із застосуванням лазерної проточної цитофлуориметрії (цитофлуориметр «Epics XL», США) і методу непрямї імунофлуоресценції з моноклональними антитілами до CD-маркерів із двома або трьома мітками (CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD19⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺) (реактиви «Beckman Coulter», США). Фагоцитоз оцінювали за даними латекс-тесту з визначенням показника фагоцитозу, фагоцитарного індексу, кількості активних фагоцитів і фагоцитарної ємності крові. Концентрації імуноглобулінів основних класів (M, G, A) у сироватці крові визначали за результатами простої радіальної імунодифузії за методом Манчіні. Концентрацію IgE, IgD та субкласів IgG (IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄) у сироватці крові вимірювали за допомогою імуноферментного аналізу («Вектор-БЕСТ», РФ). НСТ-тест неодноразово виконували як в Інституті мікробіології та вірусології імені Д.К. Заболотного (Київ), так і в лабораторії нейроімунології Інституту нейрохірургії НАМН України (Київ). Також досліджували концентрації компонентів комплементу C₁, C₂, C₃ і C₄ у сироватці крові.

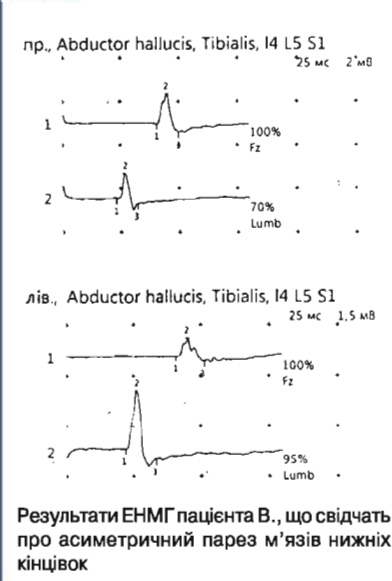
Патологічних відхилень у зазначеному об'ємі імунологічних досліджень не зареєстрували, тому проведено розширений діагностичний пошук із дослідженням, зокрема концентрації МЗБ у сироватці крові. Зазначений білок не вдалося виявити у плазмі крові. Відповідний аналіз по-

Рис. 1



МРТ-картина попереково-крижового мієліту у пацієнта В. (вогнище ураження позначено стрілками)

Рис. 2



вторили й ідентифікували аналогічну картину — повну відсутність МЗБ у сироватці крові пацієнта. Встановлено попередній діагноз дефіциту МЗБ. На нашу думку, зазначена імунodefіцитна хвороба вичерпно пояснювала розвиток рецидивного попереково-крижового мієліту HHV-7-етіології у пацієнта молодого віку без ознак вторинної імуносупресії.

Генетичне дослідження за методами ПЛР і ДНК-секвенування стосовно первинного дефіциту МЗБ проводили у Німеччині. Ідентифікована гетерозиготна АВ-мутація в кодоні G54D 1 екзону гена *MBL2* на тлі промоторного генотипу LL (-550HL) та XL (-221YL), що є обтяжувальною ознакою. Виявлені дані підтвердили генетично детермінований дефіцит МЗБ у пацієнта.

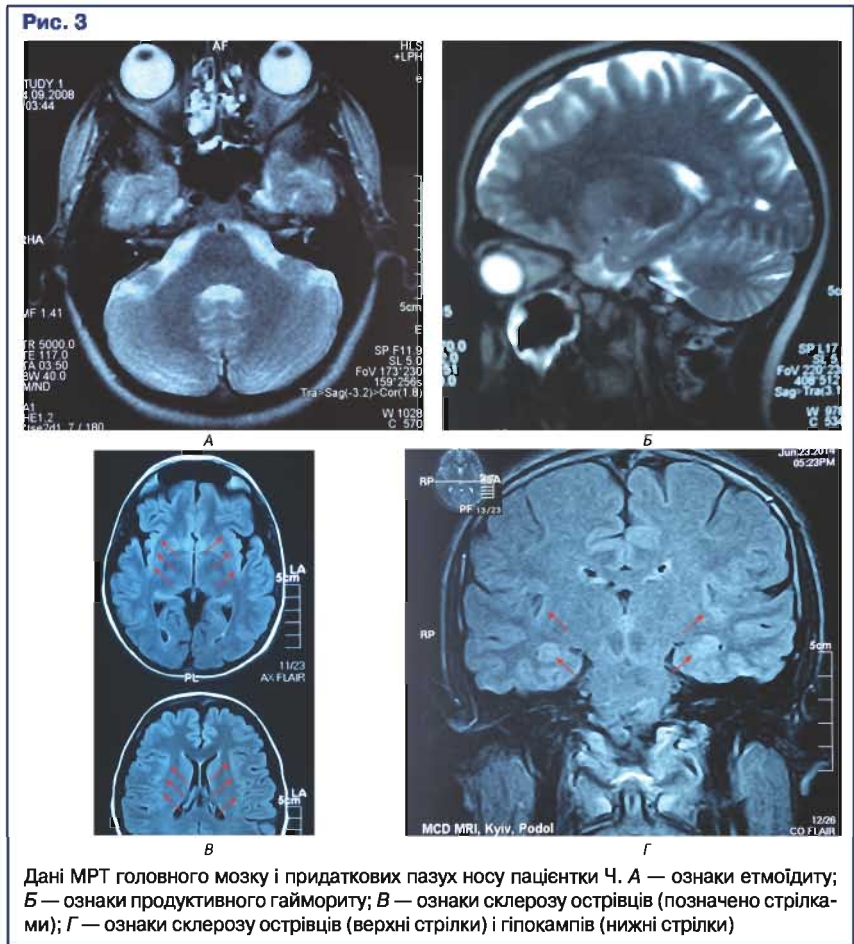
Лікування з приводу герпесвірусного мієліту проводили із застосуванням ганцикловіру в дозі 5 мг/кг маси тіла 2 рази на добу протягом 10 днів із подальшим пероральним застосуванням валацикловіру в дозі 3 г/добу протягом 1 міс, внутрішньовенного введення імуноглобуліну в дозі 400 мг/кг і рекомбінантного альфа-2b-

інтерферону в дозі 3 млн МО внутрішньо-м'язово 1 раз на 2 дні ввечері № 15. Відзначено суттєве покращення стану хворого після проведеної комбінованої терапії. Ступінь неврологічного дефіциту знижено до рівня навіть меншого за залишкові явища після першого епізоду мієліту. Пацієнт одержав здатність до самостійного пересування, з повним відновленням функції тазових органів. За результатами контрольних ПЛР відзначена повна елімінація ДНК HHV-7 з ліквору. У плазмі крові активність вірусу знижена, щонайменше, в 10 разів — до рівня 10 тис. ум. од. у пробі. Повністю усунути реактивовану HHV-7-інфекцію вдалося лише після додавання до противірусного лікування свіжомороженої плазми крові від сумісного донора в дозі 15 мг/кг 2 рази на місяць. Як відомо, препарати плазми крові містять нормальний МЗБ із крові здорових донорів, тому їх можна застосовувати як замісну імунотерапію при дефіциті МЗБ у разі недоступності більш специфічних препаратів МЗБ (Gupta K. et al., 2008).

Клінічний випадок 2

Пацієнтка Ч., 26 років, звернулася до Інституту імунології та алергології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця зі скаргами на епізоди втрати свідомості. Хворіє з 2007 р., коли вперше розвинувся епілептичний напад після психотравмуючої ситуації. Після цього відзначалися регулярні психомоторні вторинно генералізовані пароксизми з вегетовісцеральною аурую. Відзначалися також тривалі епізоди субфебрилітету. Консультована в різних епілептологічних центрах. На момент звернення приймала препарат вальпроату натрію у дозі 1000 мг/добу зі збереженням частоти епілептичних нападів 1–2 на місяць. Раніше приймала кілька протиепілептичних препаратів, у тому числі окскарбазепін, топірамат, карбамазепін, без ефективного купірування епілептичних пароксизмів. Анамнез життя пацієнтки необтяжений. Частих інфекційних епізодів не відзначалося. Єдиною особливістю можна було вважати поширену папіломавірусну інфекцію статевих органів із тяжким перебігом у віці 9–12 років, що тривалий час проявляла резистентність до місцевого лікування і хірургічних втручань.

При фізикальному огляді виявлено фарингіт і генералізовану лімфаденопатію. При неврологічному обстеженні встановлено зниження уваги і пам'яті на поточні події зі збереженням функції довготривалої пам'яті. Мислення торпідне. Фотореакції жваві, горизонтальний дрібнорозмашистий ністагм при погляді вліво з ротаційним компонентом. Згладжена ліва носогубна складка. Девіація кінчика язика вправо. Сила м'язів лівих кінцівок знижена до 4 балів. Сухожильні та періостальні рефлекси з лівих кінцівок підвищені. Черевні рефлекси не викликаються з обох боків. Позитивний рефлекс Маринеску — Радовічі. Координаторні проби виконує невпевнено, однак без промаху. В позі Ромберга стійка. Хо́да не порушена.



Дані МРТ головного мозку і придаткових пазух носу пацієнтки Ч. А — ознаки етмоїдиту; Б — ознаки продуктивного гаймориту; В — ознаки склерозу острівців (позначено стрілками); Г — ознаки склерозу острівців (верхні стрілки) і гіпокампів (нижні стрілки)

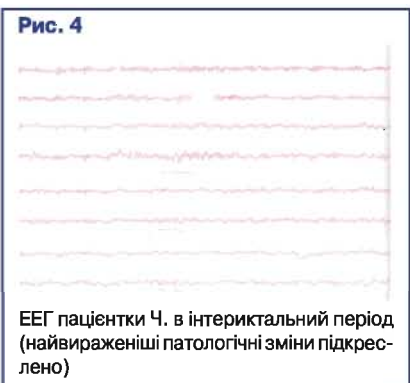
За даними МРТ головного мозку в конвенційних режимах відзначають ознаки етмоїдиту (рис. 3а), гаймориту (рис. 3б), помірне розширення конвексимальних просторів, гіперінтенсивний сигнал у ділянці обох гіпокампів (рис. 3в, позначено стрілками; рис. 3г, верхні стрілки) і острівців (рис. 3г, нижні стрілки) в Т2-зваженому і FLAIR-режимі, що відповідає картині скроневого медіанного склерозу (temporal mesial sclerosis).

За даними електроенцефалограми (ЕЕГ) в інтеріктальний період виявлено загальнономозковий порушення біострумів мозку у скроневих частках із низьковольтними загостреннями повільних хвильових коливань, часом у вигляді білатерально-синхронних груп, що помірно посилювалися при гіпервентиляції. У лівій скроневої частці реєстрували спонтанні спалахи загостреної повільної активності (рис. 4).

Загальний аналіз крові — без особливостей, за винятком помірно підвищеної ШОЕ 18–25 мм/год. Дослідження ліквору: білок — 0,099%, реакція Панді позитивна, глюкоза — 2,8 ммоль/л, цитоз — 2 лімфоцити. ПЛР слини, сироватки крові та ліквору демонстрували високопродуктивну інфекцію, викликану вірусом герпесу 6-го типу (HHV-6) з вірусним навантаженням >100 000 копій ДНК у пробі. Інших герпесвірусів, ентеровірусів, JCV та токсоплазми не виявлено. З наявної медичної документації встановлено, що протягом останніх 5 років HHV-6 неодноразово іден-

тифіковано у плазмі крові за методом ПЛР. Дослідження проводили щонайменше в умовах 5 різних лабораторних центрів з використанням різних методик ПЛР. Пацієнтка одержала близько 24 позитивних результатів і жодного негативного, що дозволяє стверджувати, що протягом хвороби вірус постійно перебував у реактивованій формі. Кілька разів проходила епізодичне противірусне лікування за допомогою ганцикловіру і валацикловіру без застосування імунотерапії та проведення належних контрольних ПЛР-досліджень, які б довели стійке усунення вірусу з сироватки крові.

Отже, у пацієнтки мала місце хронічна реактивована HHV-6-інфекція з розвитком мононуклеозоподібного синдрому і скроневого медіанного склерозу зі скроневою медіанною епілепсією. Про поєднання



ЕЕГ пацієнтки Ч. в інтеріктальний період (найвираженіші патологічні зміни підкреслено)

проявів мононуклеозу та епілептичного синдрому при HHV-6-інфекції вперше повідомили J.H. van Zeijl та співавтори (1995). Асоціація HHV-6 і скроневого медіанного склерозу у людей добре відома і охарактеризована в ряді патоморфологічних і клінічних досліджень (Donati D. et al., 2003; Fotheringham J. et al. 2008; Karatas H. et al., 2008). Виявлено й описано деякі патогенетичні шляхи розвитку склерозу гіпокампів під впливом HHV-6, зокрема вірус-індуковану локальну гіперпродукцію прозапальних цитокінів із проепілептогенним ефектом (Ichiyama T. et al., 2009), пригнічення експресії глутаматного транспортера астроцитів (Fotheringham J. et al., 2008) і гіперекспресію нуклеарного фактора каппа В (NF- κ B) (Li J.M. et al., 2011).

Серологічні тести демонстрували відсутність IgG до HHV-6 у сироватці крові. Такі дослідження проводились принаймні 17 разів у 4 різних лабораторних центрах протягом останніх 3 років. Однак мали місце підвищені концентрації у сироватці крові IgG до інших вірусних агентів, як у більшості природно імунізованих людей. Специфічні IgG до HHV-6 були відсутні і в лікворі, хоча зазначені імунглобуліни виявлені до інших герпесвірусів (до HSV1 — 0,220 ум. од., EBV — 0,470 ум. од., CMV — 0,280 ум. од.). Дисоціація між результатами ПЛР і серологічних тестів свідчала про особливе імунне порушення — дефіцит специфічних антитіл до HHV-6. Раніше в науковій літературі повідомляли кілька випадків подібних розладів при герпесвірусних нейроінфекціях (Törnhiage C.J. et al., 2007), вперше такий імунodefіцит ідентифіковано при хронічних пневмококових ураженнях (Cabanillas D. et al., 2014).

Імунограма у вищезазначеному обсязі не виявила суттєвих патологічних відхилень (див. клінічний випадок 1). При додатковому вивченні концентрації МЗБ у сироватці крові встановлено її поточне зниження до рівня 420 нг/мл (при референтних значеннях >500 нг/мл). Хоча виявлений дефіцит МЗБ був помірно вираженим, з огляду на анамнез і клінічний статус пацієнтки було призначено проведення відповідного генетичного тесту. За допомогою ПЛР і ДНК-секвенування ідентифіковано гетерозиготну АВ-мутацію G54D в кодоні 1 екзону гена MBL2 на тлі генотипу промотору LL (-550HL) і YY (-221YX), що підтверджувало первинний, генетично детермінований дефіцит МЗБ. Зазначена імунна дисфункція пояснювала розвиток хронічної реактивованої опортуністичної вірусної інфекції і пов'язаних з нею неврологічних ускладнень.

Двомісячний курс терапії з застосуванням валацикловіру в дозі 3 г/добу і рекомбінантного альфа-2b-інтерферону в дозі 3 млн МО внутрішньом'язово 1 раз на 2 доби не привів до пригнічення репродукції HHV-6, на що вказували незмінні результати контрольних ПЛР-досліджень. Внаслідок цього пацієнтка була госпіталізована з отриманням в умовах стаціонару 21-добового курсу лікування із застосуванням ганцикловіру внутрішньовенно в дозі 10 мг/кг 2 рази на добу, імунглобуліну —

внутрішньовенно в дозі 400 мг/добу і рекомбінантного альфа-2b-інтерферону внутрішньом'язово в дозі 3 млн МО 1 раз на 2 доби. Зазначена терапія також не забезпечила усунення реактивованої HHV-6-інфекції, сприяючи лише частковому пригніченню репродуктивної активності вірусу. Наведені дані свідчать про фармакорезистентність цього штаму HHV-6 до валацикловіру, ганцикловіру і рекомбінантного альфа-2b-інтерферону, що, ймовірно, зумовлене нераціональним застосуванням протівірусних медикаментів у минулому. Після діагностування первинного дефіциту МЗБ пацієнтці призначили замісну імунотерапію за допомогою свіжозамороженої плазми крові від сумісного донора в дозі 15 мл/кг внутрішньовенно крапельно 2 рази на місяць. Водночас вона приймала валацикловір в дозі 3 г/добу і рекомбінантний альфа-2b-інтерферон в дозі 3 млн МО внутрішньом'язово 1 раз на 2 доби. Лише додавання базисної імунотерапії, що забезпечила компенсацію дефіциту МЗБ, зумовило пригнічення реактивованої HHV-6-інфекції і покращення контролю над епілептичними припадками.

У статті наведено два клінічних випадки первинного дефіциту МЗБ із розвитком неврологічних уражень, зумовлених опортуністичними β -герпесвірусами. У першого пацієнта встановлений тотальний дефіцит МЗБ, що спричинив розвиток рецидивного мієліту HHV-7-етіології, у другому випадку виявлено парціальний дефіцит МЗБ, що маніфестував у вигляді хронічної реактивованої HHV-6-інфекції з прогресуючим скронеvim медіанним склерозом і асоційованою скроневою медіанною епілепсією. Основним патогенетичним компонентом в обох випадках була стійка багатомісячна вірусемія, зумовлена втратою МЗБ-опосередкованого механізму кліренсу крові від віріонів. Зважаючи на матеріали існуючих наукових баз даних, стаття є першою публікацією з описанням клінічних випадків діагностування первинного дефіциту МЗБ серед мешканців України. Окрім того, за нашими даними, ми вперше у світі повідомляємо про асоціацію дефіциту МЗБ з реактивованими HHV-6- і HHV-7-інфекціями у людей.

Попередні публікації повідомляли про асоціацію дефіциту МЗБ з реактивованими інфекціями, викликаними деякими герпесвірусами. Так, Y.W. Tang та співавтори (2000) виявили мутації в кодонах 52 і 54 екзонів гена МЗБ у 40% випадків серед пацієнтів із рецидивним серозним менінгітом Молларе, спричиненим HSV-2. Відповідно до цього, M. Seppänen та співавтори (2009) показали тісну асоціацію структурного поліморфізму A/O і O/O гена цього гуморального чинника природженого імунітету і невинно рецидивного генітального герпесу HSV-2-етіології у людей (відношення шансів 2,6; 95% довірчий інтервал 1,3–4,9; $p=0,005$). T. Boysen, M.R. Clausen (2004) описали фульмінантний гепатит HSV-2-етіології зі вторинним набряком головного мозку у 24-річної жінки з тотальним дефіцитом МЗБ. Реактивація вірусу була спровокована призначенням преднізолону

з приводу хвороби Крона, що була додатковим проявом зазначеної імунodefіцитної хвороби. За даними M. Gadjeva та співавторів (2004), МЗБ модулює імунну відповідь проти HSV-2 шляхом нейтралізації та опсонізації вірусу, а також індукції лізису віріонів внаслідок активації системи комплементу.

J.M. Kwakkel-van та співавтори (2011) у спеціально спланованому дослідженні продемонстрували вищу частоту розвитку і пролонгований перебіг реактивованої CMV-інфекції у реципієнтів аlogenних солідних органів із наявним дефіцитом МЗБ. F.J. Ghods та співавтори (2009) виявили аномально високу частоту реактивованої CMV-інфекції у реципієнтів аlogenної нирки у пацієнтів із дефіцитом МЗБ в іншому контрольованому дослідженні ($n=107$). Раніше O. Manuel та співавтори (2007a) у невеликому дослідженні показали тісну асоціацію дефіциту МЗБ і розвитку реактивованої CMV-інфекції у реципієнтів аlogenної нирки. Натомість Y. Hu та співавтори (2010) у контрольованому випробуванні ($n=209$) продемонстрували зв'язок між первинним дефіцитом МЗБ і розвитком тяжкої реактивованої CMV-інфекції в ранньому дитячому віці.

У першому клінічному випадку мав місце вибірково (ізолюваний) дефіцит МЗБ, оскільки інших порушень в імунному статусі не відзначено. Особливістю імунного статусу у другому випадку було поєднання дефіциту МЗБ із дефіцитом специфічних антитіл до HHV-6. Про подібне поєднання зазначених імунних дисфункцій у однієї людини раніше повідомляли D.R. Lotz, A.P. Knutsen (2011). Експериментальні та клінічні дослідження свідчать про можливість вторинного порушення антилігенозу при первинному дефіциті білків системи комплементу (Attwood J.T. et al., 2001; Ruseva M. et al., 2009).

Наведені клінічні приклади свідчать, що дефіцит МЗБ може опосередковувати тривалу вірусемію, зумовлену лімфотропними β -герпесвірусами. Як відомо, МЗБ здатен чинити нейтралізуючу й опсонізуючу дію на вірусні частки, а також ініціювати комплемент-опосередкований лізис складних віріонів герпесвірусів, що сприяє очищенню сироватки крові від циркулюючих вірусних агентів. В умовах тривалої вірусемії підвищується ризик розвитку органних уражень, у тому числі — нейроінфекції. Герпесвірусна нейроінфекція при дефіциті МЗБ може мати рецидивний перебіг із періодами ремісії між екзацераціями, як продемонстровано в першому випадку, або хронічний перебіг за типом повільної інфекції з індукцією нейродегенеративних змін, про що повідомлено у другому описі історії хвороби. Як свідчать наведені клінічні випадки, відмінності у перебігу герпесвірусних нейроінфекцій можуть бути зумовлені глибиною дефіциту МЗБ.

Також на прикладі другого клінічного випадку продемонстрована шкідливість стійких, необґрунтовано коротких курсів протівірусних препаратів у пацієнтів із реактивованими герпесвірусними інфекціями без проведення належного ПЛР-контролю

сироватки крові та ліквору і з'ясування причинного імунodefіциту, оскільки це призводить до формування фармакорезистентних форм вірусів і в цілому не впливає на перебіг хвороби. В обох випадках лише виявлення дефіциту МЗБ і призначення адекватної замісної імунотерапії дозволило досягти стійкого контролю над інфекційним процесом.

Доцільно наголосити, що дефіцит МЗБ є так званою малою імунodefіцитною хворобою людини, тому при її діагностуванні можуть не справжуватися деякі класичні уявлення щодо первинних імунodefіцитів. Тому лікар має підходити незангажовано до діагностики зазначеної імунної дисфункції. Так, у пацієнтів може бути відсутнім анамнез частих інфекційних епізодів протягом дитинства, а перші клінічні прояви імунodefіциту з'являються лише у дорослому віці. Тому про дефіцит МЗБ слід думати у всіх випадках розвитку тяжких опортуністичних інфекцій у пацієнтів без очевидних причин вторинної імуносупресії і за нормальних показників рутинної імунограми. Отже, незважаючи на те що пневмококові та нейсеріальні інфекції в ранньому дитячому віці є типовим проявом дефіциту МЗБ, у деяких пацієнтів із цією імунною дисфункцією розвиваються герпесвірусні нейроінфекції протягом третього десятиліття життя на тлі необтяженого анамнезу.

Список використаної літератури

Antony J.S., Ojrongbe O., van Tong H. et al. (2013) Mannose-binding lectin and susceptibility to schistosomiasis. *J. Infect. Dis.*, 207(11): 1675–1683.

Attwood J.T., Williams Y., Feighery C. (2001) Impaired IgG responses in a child with homozygous C2 deficiency and recurrent pneumococcal septicaemia. *Acta Paediatr.*, 90(1): 99–101.

Bak-Romaniszyn L., Szala A., Sokolowska A. et al. (2011) Mannan-binding lectin deficiency in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 46(10): 1275–1278.

Bayram N., Ozkinay F., Onay H. et al. (2012) Mannose-binding lectin gene codon 54 polymorphism susceptible to brucellosis in Turkish children. *Turk. J. Pediatr.*, 54(3): 234–238.

Birbian N., Singh J., Jindal S.K. et al. (2012) Association of the wild-type A/A genotype of MBL2 codon 54 with asthma in a North Indian population. *Dis. Markers*, 32(5): 301–308.

Bodamer O.A., Mitterer G., Maurer W. et al. (2006) Evidence for an association between mannose-binding lectin 2 (MBL2) gene polymorphisms and pre-term birth. *Genet. Med.*, 8(8): 518–524.

Boysen T., Clausen M.R. (2004) A case of acute liver failure caused by herpes simplex type 2. *Scand. J. Infect. Dis.*, 36(6–7): 529–532.

Cabanillas D., D'Alessandro V., Diez G., Regairaz L. (2014) Specific antibody deficiency: cases serie. [Article in Spanish]. *Arch. Argent. Pediatr.*, 112(6): e247–251.

Chiu H.H., Lee C.Y., Lee P.I. et al. (1998) Mononucleosis syndrome and coincidental human herpesvirus-7 and Epstein-Barr virus infection. *Arch. Dis. Child.*, 78(5): 479–480.

Donati D., Akhyani N., Fogdell-Hahn A. et al. (2003) Detection of human herpesvirus-6 in mesial temporal lobe epilepsy surgical brain resections. *Neurology*, 61(10): 1405–1411.

Dornelles L.N., Pereira-Ferrari L., Messias-Reason I. (2006) Mannan-binding lectin plasma levels in leprosy: deficiency confers protection against

the lepromatous but not the tuberculoid forms. *Clin. Exp. Immunol.*, 145(3): 463–468.

Eisen D.P., Stubbs J., Spilisbury D. et al. (2007) Low mannose-binding lectin complement activation function is associated with predisposition to Legionnaires' disease. *Clin. Exp. Immunol.*, 149(1): 97–102.

Eurich D., Boas-Knoop S., Morawietz L. et al. (2011) Association of mannose-binding lectin-2 gene polymorphism with the development of hepatitis C-induced hepatocellular carcinoma. *Liver. Int.*, 31(7): 1006–1012.

Finsterer J., Stöllberger C., Karner J. et al. (2007) Left ventricular hypertrophy (noncompaction) with prominent calcifications in a patient with mannose-binding lectin deficiency and unclassified myopathy. *Cardiovasc. Pathol.*, 16(5): 310–312.

Foldager L., Köhler O., Steffensen R. et al. (2014) Bipolar and panic disorders may be associated with hereditary defects in the innate immune system. *J. Affect Disord.*, 164: 148–154.

Fotheringham J., Williams E.L., Akhyani N., Jacobson S. (2008) Human herpesvirus 6 (HHV-6) induces dysregulation of glutamate uptake and transporter expression in astrocytes. *J. Neuroimmune Pharmacol.*, 3(2): 105–116.

Gadjeva M., Paludan S.R., Thiel S. et al. (2004) Mannan-binding lectin modulates the response to HSV-2 infection. *Clin. Exp. Immunol.*, 138(2): 304–311.

Gao L., Shang S., Zhang C. et al. (2014) Lower mannose-binding lectin contributes to deleterious H1N1 2009 infection in children. *APMIS*, 122(2): 136–139.

Garred P., Madsen H.O., Balslev U. et al. (1997) Susceptibility to HIV infection and progression of AIDS in relation to variant alleles of mannose-binding lectin. *Lancet*, 349(9047): 236–240.

Garred P., Pressler T., Madsen H.O. et al. (1999) Association of mannose-binding lectin gene heterogeneity with severity of lung disease and survival in cystic fibrosis. *J. Clin. Invest.*, 104(4): 431–437.

Ghods F.J., Solgi G., Amirzargar A.A. et al. (2009) High frequency of clinically significant infections and cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients with serum mannose-binding lectin deficiency. *Iran. J. Kidney Dis.*, 3(1): 28–33.

Gröndahl-Yli-Hannuksela K., Viander M., Mertsola J., He Q. (2013) Increased risk of pertussis in adult patients with mannose-binding lectin deficiency. *APMIS*, 121(4): 311–315.

Gupta K., Gupta R.K., Hajela K. (2008) Disease associations of mannose-binding lectin and potential of replacement therapy. *Indian J. Med. Res.*, 127(5): 431–440.

Hu Y., Wu D., Tao R., Shang S. (2010) Association between mannose-binding lectin gene polymorphism and pediatric cytomegalovirus infection. *Viral. Immunol.*, 23(4): 443–447.

Ichiyama T., Ito Y., Kubota M. et al. (2009) Serum and cerebrospinal fluid levels of cytokines in acute encephalopathy associated with human herpesvirus-6 infection. *Brain Dev.*, 31(10): 731–738.

Justice J.M., Sleasman J.W., Lanza D.C. (2014) Recalcitrant rhinosinusitis, innate immunity, and mannose-binding lectin. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 124(2): 102–106.

Karatas H., Gurer G., Pinar A. et al. (2008) Investigation of HSV-1, HSV-2, CMV, HHV-6 and HHV-8 DNA by real-time PCR in surgical resection materials of epilepsy patients with mesial temporal lobe sclerosis. *J. Neurol. Sci.*, 264(1–2): 151–156.

Kipatrack D.C., James V.S., Blackwell C.C. et al. (1998) Mannan binding lectin and the sudden infant death syndrome. *Forensic Sci. Int.*, 97(2–3): 135–138.

Kovacs M., Papp M., Lakatos P.L. et al. (2013) Low mannose-binding lectin (MBL) is associated with paediatric inflammatory bowel diseases and ileal involvement in patients with Crohn disease. *J. Crohns Colitis*, 7(2): 134–141.

Kwakkel-van Erp J.M., Paantjens A.W., van Kessel D.A. et al. (2011) Mannose-binding lectin deficiency linked to cytomegalovirus (CMV)

reactivation and survival in lung transplantation. *Clin. Exp. Immunol.*, 165(3): 410–416.

Lambourne J., Agranoff D., Herbrecht R. et al. (2009) Association of mannose-binding lectin deficiency with acute invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin. Infect. Dis.*, 49(10): 1486–1491.

Li J.M., Lei D., Peng F. et al. (2011) 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.*, 94(1–2): 1–9.

Lotz D.R., Knutsen A.P. (2010) Concomitant selective antibody deficiency in pediatric patients with mannose-binding lectin deficiency. *Ped. All. Immun. Pulm.*, 23(4): 265–271.

Manuel O., Pascual M., Trendelenburg M., Meylan P.R. (2007a) Association between mannose-binding lectin deficiency and cytomegalovirus infection after kidney transplantation. *Transplantation*, 83(3): 359–362.

Manuel O., Tarr P.E., Venetz J.P. et al. (2007b) Meningococcal disease in a kidney transplant recipient with mannose-binding lectin deficiency. *Transpl. Infect. Dis.*, 9(3): 214–218.

Miranda C.M., Torres T.J.P., Larrañaga L.C., Acuña L.G. (2011) Meningomyelitis associated with infection by human herpes virus 7: report of two cases. *Rev. Med. Chil.*, 139(12): 1588–1591.

Møller-Kristensen M., Ip W.K., Shi L. et al. (2006) Deficiency of mannose-binding lectin greatly increases susceptibility to postburn infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Immunol.*, 176(3): 1769–1775.

Mumcu G., Inanc N., Aydin S.Z. et al. (2009) Association of salivary *S. mutans* colonisation and mannose-binding lectin deficiency with gender in Behçet's disease. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 27(2 Suppl. 53): S32–36.

Muñoz-Almagro C., Bautista C., Arias M.T. et al. (2014) High prevalence of genetically-determined mannose binding lectin deficiency in young children with invasive pneumococcal disease. *Clin. Microbiol. Infect.*, 20(10): 0745–752.

Nishihara R.M., Utiyama S.R., Oliveira N.P., Messias-Reason I.J. (2010) Mannan-binding lectin deficiency increases the risk of recurrent infections in children with Down's syndrome. *Hum. Immunol.*, 71(1): 63–66.

Ohlenschlaeger T., Garred P., Madsen H.O., Jacobsen S. (2004) Mannose-binding lectin variant alleles and the risk of arterial thrombosis in systemic lupus erythematosus. *New Eng. J. Med.*, 351(3): 260–267.

Oliva A.M., Pavan P.R., Margo C.E., Pautler S.E. (2009) Recalcitrant *Candida* endophthalmitis associated with mannose-binding lectin deficiency. *Arch. Ophthalmol.*, 127(6): 822–823.

Osthoff M., Katan M., Fluri F. et al. (2011) Mannose-binding lectin deficiency is associated with smaller infarction size and favorable outcome in ischemic stroke patients. *PLoS One*, 6(6): e21338.

Parikh P., Kooragayalu S., Jarwal S. (2013) Mannose-binding lectin deficiency in a patient with multiple opportunistic infections, strongyloidiasis, and spindle cell tumor. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 110(2): 120–121.

Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., Soria N. et al. (2009) Mannose-binding lectin-low genotypes are associated with milder systemic and immunological disease expression in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*, 48(1): 65–69.

Resman F., Svensjö T., Ünal C. et al. (2011) Necrotizing myositis and septic shock caused by *Haemophilus influenzae* type f in a previously healthy man diagnosed with an IgG3 and a mannose-binding lectin deficiency. *Scand. J. Infect. Dis.*, 43(11–12): 972–976.

Richardson V.F., Larcher V.F., Price J.F. (1983) A common congenital immunodeficiency predisposing to infection and atopy in infancy. *Arch. Dis Child.*, 58(10): 799–802.

Ruseva M., Kolev M., Dagnaes-Hansen F. et al. (2009) Mannan-binding lectin deficiency

modulates the humoral immune response dependent on the genetic environment. *Immunology*, 127(2): 279–288.

Saevarsdottir S., Vikingsdottir T., Vikingsson A. et al. (2011) Low mannose binding lectin predicts poor prognosis in patients with early rheumatoid arthritis. A prospective study. *J. Rheumatol.*, 28(4): 728–734.

Schafrański M.D., Stier A., Nisihara R. et al. (2004) Significantly increased levels of mannose-binding lectin (MBL) in rheumatic heart disease: a beneficial role for MBL deficiency. *Clin. Exp. Immunol.*, 138(3): 521–525.

Schmiegelow K., Garred P., Lausen B. et al. (2002) Increased frequency of mannose-binding lectin insufficiency among children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 100(10): 3757–3760.

Schuffenecker I., Narod S.A., Ezekowitz R.A.B. et al. (1991) The gene for mannose-binding protein maps to chromosome 10 and is a marker for multiple endocrine neoplasia type 2. *Cytogenet. Cell Genet.*, 56(2): 99–102.

Segat L., Crovella S., Comar M. et al. (2009) MBL2 gene polymorphisms are correlated with high-risk human papillomavirus infection but not with human papillomavirus-related cervical cancer. *Hum. Immunol.*, 70(6): 436–439.

Seppänen M., Lokki M.L., Lappalainen M. et al. (2009) Mannose-binding lectin 2 gene polymorphism in recurrent herpes simplex virus 2 infection. *Hum. Immunol.*, 70(4): 218–221.

Sjölander A., Minthon L., Nuytink L. et al. (2013) Functional mannose-binding lectin haplotype variants are associated with Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.*, 35(1): 121–127.

Smithson A., Muñoz A., Suarez B. et al. (2007) Association between mannose-binding lectin deficiency and septic shock following acute pyelonephritis due to *Escherichia coli*. *Clin. Vaccine Immunol.*, 14(3): 256–261.

Søborg C., Madsen H.O., Andersen A.B. et al. (2003). Mannose-binding lectin polymorphisms in clinical tuberculosis. *J. Infect. Dis.*, 188(5): 777–782.

Swierczko A.S., Szala A., Sawicki S. et al. (2014) Mannose-Binding Lectin (MBL) and MBL-associated serine protease-2 (MASP-2) in women with malignant and benign ovarian tumours. *Cancer Immunol. Immunother.*, 63(11): 1129–1140.

Tang Y.W., Cleavinger P.J., Li H. et al. (2000) Analysis of candidate-host immunogenetic determinants in herpes simplex virus-associated Mollaret's meningitis. *Clin. Infect. Dis.*, 30(1): 176–178.

Tanha N., Troelsen L., From Hermansen M.L. et al. (2014) MBL2 gene variants coding for mannose-binding lectin deficiency are associated with increased risk of nephritis in Danish patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 23(11): 1105–1111.

Thio C.L., Mosbrugger T., Astemborski J. et al. (2005) Mannose binding lectin genotypes influence recovery from hepatitis B virus infection. *J. Virol.*, 79(14): 9192–9196.

Törnåge C.J., Burian P., Bergström T. (2007) Fatal intrauterine infection by herpes simplex virus type 2 in an infant from a mother lacking seroreactivity to glycoprotein G. *Scand. J. Infect. Dis.*, 9(5): 449–453.

Valdimarsson H. (2003) Infusion of plasma-derived mannan-binding lectin (MBL) into MBL-deficient humans. *Biochem. Soc. Trans.*, 31(Pt. 4): 768–769.

van Zeijl J.H., Korver C.R., Galama J.M. (1995) Human herpesvirus 6 mononucleosis and seizures. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 14(7): 636–637.

Vengen I.T., Madsen H.O., Garred P. et al. (2012) Mannose-binding lectin deficiency is associated with myocardial infarction: the HUNT2 study in Norway. *PLoS One*, 7(7): e42113.

Whitehouse J.L., Exley A.R., Foweraker J., Bilton D. (2005) Chronic *Burkholderia multivorans* bronchial infection in a non-cystic fibrosis individual with mannose binding lectin deficiency. *Thorax*, 60(2): 168–170.

Клинические случаи дефицита маннозосвязывающего белка

Д.В. Мальцев

Резюме. Приведены два клинических случая генетически детерминированного дефицита маннозосвязывающего белка у пациентов молодого возраста. В одном из них имел место рецидивирующий пояснично-крестцовый миелит, вызванный

вирусом герпеса 7-го типа, во втором — хроническая реактивированная инфекция, индуцированная вирусом герпеса 6-го типа, обусловившая развитие височного медианного склероза и ассоциированной височной медианной эпилепсии. Назначена замещающая иммунотерапия с применением препаратов свежезамороженной плазмы крови, содержащей маннозосвязывающий белок здоровых доноров.

Ключевые слова: иммунодефицит, маннозосвязывающий белок, иммунотерапия.

Clinical cases of mannose binding protein deficiency

D.V. Maltsev

Summary. Two cases of genetically determined mannose binding protein deficiency in young patients have been presented in the article. The first one represents recurrent lumbosacral myelitis caused by herpes virus type 7, and the second one — reactivated chronic infection caused by herpes virus type 6, resulted in the development of the median temporal sclerosis and related temporal median epilepsy. There have been administered substitutional immunotherapy with use of fresh frozen blood plasma containing mannose binding protein obtained from healthy donors.

Key words: immunodeficiency, mannose binding protein, immunotherapy.

Адреса для листування:

Мальцев Дмитро Валерійович
04080, Київ, вул. Туровська, 26
Інститут імунології та алергології
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця
E-mail: dmaltsev@ukr.net

Одержано 27.11.2014

Реферативна інформація

Алкогольна та табакозависимість взаємосвязаны



По данным наблюдательных исследований, у курильщиков в 5–10 раз чаще развивается алкогольная зависимость, чем у тех, кто не курит. Однако эти исследования указывали на наличие взаимосвязи, но не объясняли ее причину.

Разобраться в этом вопросе попыталась группа ученых из Исследовательского института Скриппса (Scripps Research Institute), США. Исследователи провели эксперимент на животных моделях, чтобы выяснить, как воздействует никотиновая зависимость на формирование алкогольной.

В первой части эксперимента, опубликованного в «The Journal of Neuroscience», ученые взяли 2 группы крыс и предоставили им свободный доступ к алкоголю. Животные употребляли его в дозе, эквивалентной 1–2 бутылкам пива для человека, однако прекратили до того, как появились признаки опьянения.

После этого индуцировали возникновение алкогольной зависимости с помощью паров алкоголя у одной из групп крыс. Полноценная зависимость у них развилась через 2 мес,

и при свободном доступе к алкоголю они выпивали эквивалент в 6 бутылок пива для человека. Вторая группа крыс подвергалась воздействию не только паров алкоголя, но и никотина. У этой группы зависимость развивалась значительно быстрее — через 3 нед после начала теста при свободном доступе к алкоголю крысы выпивали его столько же, сколько первая группа через 2 мес.

Кроме этого эксперимента, ученые провели также ряд неврологических исследований, в которых активацию стрессовых путей и межнейронных связей, относящихся к системе «ощущения». Они продемонстрировали, что никотин активирует нейроны системы «ощущения», создавая позитивное подкрепление для продолжения курения, а также «стрессовые» нейроны, формируя также негативное подкрепление. Таким образом, в серии исследований выяснен механизм, лежащий в основе взаимосвязи между двумя видами зависимостей.

The Scripps Research Institute (2015) TSRI Scientists find that nicotine use increases compulsive alcohol consumption. *News-Medical*, 15 April (<http://www.news-medical.net/news/20150415/TSRI-Scientists-find-that-nicotine-use-increases-compulsive-alcohol-consumption.aspx>).

Tyler W.A., Medalla M., Guillamon-Vivancos T. et al. (2015) Neural precursor lineages specify distinct neocortical pyramidal neuron types. *J. Neurosci.*, 15 April [Epub. ahead of print].

Виталий Безшейко