



Д. В. МАЛЬЦЕВ^{1,2}, В. Ю. ГОРБЕНКО³

¹ Інститут експериментальної і клінічної медицини
Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця, Київ

² Національна медична академія післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика, Київ

³ Київська міська клінічна лікарня № 4

Клінічний випадок попереково-крижового мієліту HSV2-етіології у пацієнта з вибіркоким дефіцитом природних кілерів

Наведено типовий клінічний приклад тяжкої форми гострого нейроінфекційного ураження спинного мозку HSV2-етіології у пацієнта з мінорним клітинним імунodefіцитом, який тривало страждав на часті рецидиви генітального герпесу, не отримуючи належного профілактичного противірусного лікування для запобігання ураженню ЦНС. У пацієнта віком 54 роки розвинувся гострий попереково-крижовий мієліт, спричинений вірусом герпесу 2 типу, з картиною нижнього глибокого парапарезу, парагіпестезії, порушення функції тазових органів. Діагноз підтверджено за результатами полімеразної ланцюгової реакції спинномозкової рідини. При імунологічному обстеженні виявлено вибіркоким дефіцит природних кілерів (CD3⁺CD16⁺CD56⁺-лімфоцитів) — клітин, які мають важливе значення для контролю над латентним вірусом у сакральних сенсорних гангліях. При генетичному обстеженні ідентифіковано дефіцит ензимів фолатного циклу, що був причиною мінорного клітинного імунodefіциту (MTHFR 677 C > T гомо, MTHFR 1298 A > C гетеро, MTRR 66 A > G гетеро). Тому пацієнт отримував подвійне лікування — ациклічними аналогами гуанозину для пригнічення вірусної репродукції та інтерферонотерапію для компенсації клітинного імунodefіциту. Цей випадок демонструє необхідність тісної взаємодії неврологів та клінічних імунологів при веденні імуноскомпрометованих пацієнтів з нейроінфекційними ураженнями, спричиненими опортуністичними збудниками.

Ключові слова: вірус простого герпесу 2 типу, попереково-крижовий мієліт, природні кілери, дефіцит фолатного циклу.

Як відомо, вірус простого герпесу 2 типу (*herpes simplex type 2*, HSV2) передається переважно статевим шляхом і є збудником генітального герпесу в людей [18]. Ця форма інфекції зумовлена реактивацією вірусу із сакральних сенсорних нервових гангліїв і його відцентровим поширенням уздовж периферичних нервів до слизових оболонок та шкіри статевих органів. Тому генітальний герпес слід розглядати як парціальну форму гангліорадикулоневриту, а не як винятково гінекологічну або урологічну проблему [29]. Крім того, HSV2 є причиною орофасіального герпесу в 10 % випадків цієї патології [18]. Зрідка трапляється дисемінований шкірний герпес HSV2-етіології, який асоціюється з високим ризиком розвитку неврологічних ускладнень [2].

HSV2 може спричинити такі самі форми ураження нервової системи, що і HSV1, але зумовлює нейроінфекцію набагато рідше, оскільки менше поширений у людській популяції [2]. J. R. Berger та S. Nouff указують на 50 % гомологію в структурі геному цих вірусів [10]. Існують відмінності між нейроінфекційними ураженнями при реактивації HSV1 і HSV2. Так, HSV2 частіше спричиняє менінгіт, тоді як HSV1 — енцефаліт [27]. Після скроневого енцефаліту HSV2-етіології вище ризик розвитку гострого ретинального некрозу, що вказує на легшею трансмісію вірусу з енцефалітичного вогнища до клітин сітківки ока [3]. HSV2-нейроінфекція частіше рецидивує, тому такі пацієнти потребують ретельного моніторингу і призначення пролонгованих курсів противірусного лікування.

Крім того, HSV2 частіше, ніж HSV1, уражає немовлят. Як повідомляють R. Whitley та співавт.,

© Д. В. Мальцев, В. Ю. Горбенко, 2018

HSV2 є причиною неонатального енцефаліту в 90 % випадків цієї патології [30]. Зараження відбувається інтранатально при збігу епізоду генітального герпесу в матері та періоду пологів. За даними L. Corey та співавт., у немовлят з HSV2-енцефалітом частіше трапляються судоми, вищий плеоцитоз, вираженіше підвищення концентрації білка в цереброспінальній рідині, енцефалітичні вогнища у головному мозку за даними комп'ютерної томографії, ніж при HSV1-нейроінфекції [14]. Також HSV2 частіше стає причиною внутрішньоутробної інфекції плода, оскільки може уражати останнього контактним шляхом — зі статевих шляхів через плодові оболонки без формування віремії. А от HSV1 потрібно сформувати віремію для проникнення до фетоплацентарного комплексу, що трапляється вкрай рідко і потребує глибокої імуносупресії в організмі вагітної [2].

HSV2 спричиняє ураження спинного мозку переважно на попереково-крижовому рівні, тоді як HSV1 — на шийному [2, 5]. Така відмінність пов'язана з місцем латентності цих вірусів. HSV1 перебуває в латентному стані здебільшого в гасеровому вузлі трійчастого нерва, що зумовлено переважним повітряно-краплинним механізмом передачі вірусу. Водночас HSV2 міститься в крижових спінальних сенсорних гангліях, оскільки передається здебільшого статевим шляхом. Тому при доцентровому поширенні вірусу в разі його реактивації мієліт формується саме в попереково-крижовому відділі спинного мозку, що є сегментарним рівнем щодо сакральних сенсорних гангліїв [2, 6].

HSV2 частіше уражає спинний мозок і периферичну нервову систему, ніж HSV1 [6]. Характерними виявами HSV2-нейроінфекції є синдром Елсберга (гострий крижовий або попереково-крижовий

радикуліт, менінгорадикуліт або менінгорадикулоневрит) [15] та різні форми запалення спинного мозку. Описано такі спінальні форми ураження HSV2-етіології: різні форми мієлітів, некротична мієлопатія у пацієнтів з тяжкою імуносупресією [24], ізольоване запалення медулярного конуса та кінського хвоста [11]. Серед HSV2-індукованих мієлітів відомі поперечні та фокальні (рис. 1) [25] варіанти переважно, однак не обов'язково на крижовому або попереково-крижовому рівні, а також — так звані висхідні мієліти з поступовим поширенням патологічного процесу на грудний відділ спинного мозку у висхідному напрямку [21] та мультифокальні мієліти з багатовогнищевим ураженням на різних рівнях спинного мозку, розділеними ділянками інтактною паренхіми, що свідчить про транслікворну міграцію збудника з крижового відділу в разі рецидивування нейроінфекції [19].

Наводимо типовий клінічний приклад тяжкої форми гострого нейроінфекційного ураження спинного мозку HSV2-етіології у пацієнта з мінорним клітинним імунodefіцитом, який тривало страждав на часті рецидиви генітального герпесу, не отримуючи належного профілактичного противірусного лікування для запобігання ураженню ЦНС.

Пацієнт М., 54 роки. Звернувся по медичну допомогу в 2016 р. у зв'язку з виразною слабкістю у м'язах нижніх кінцівок, неможливістю самостійно пересуватися. З анамнезу хвороби з'ясовано, що симптоми розвинулися протягом 2 діб до візиту у вигляді декількох «поштовхів». З анамнезу життя встановлено, що пацієнт хворіє на генітальний герпес останні 15 років. Герпетичні висипання на слизовій оболонці та шкірі статевих органів спочатку з'являлися не частіше, ніж 3—4 рази на рік і самостійно минали без спеціального лікування.

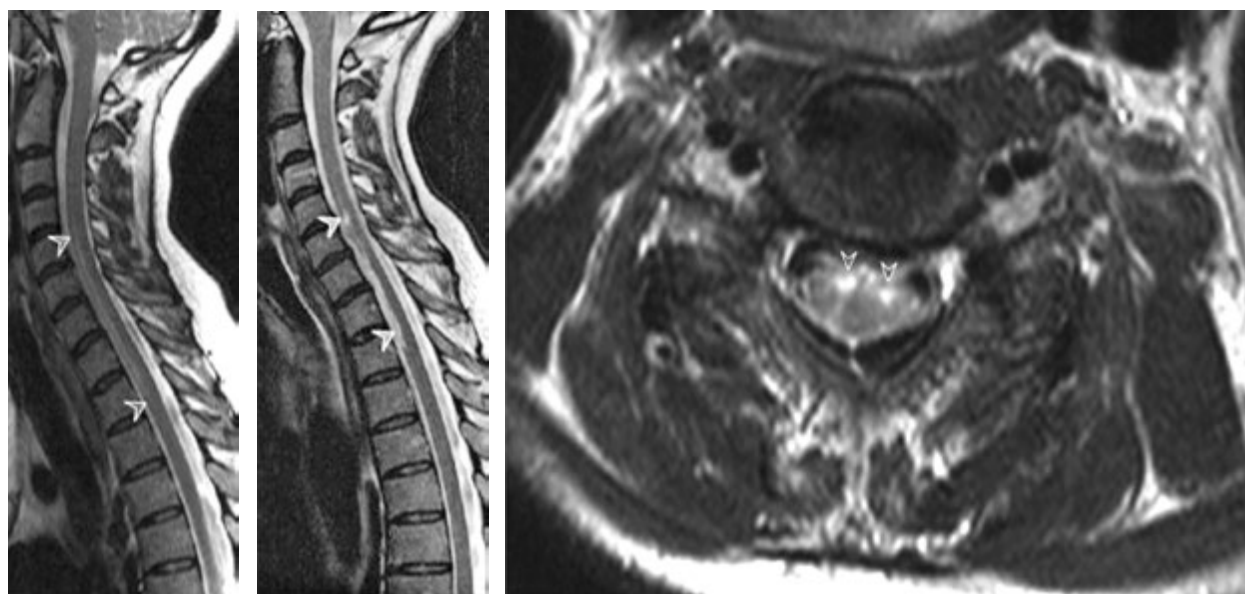


Рис. 1. Магнітно-резонансна картина фокального мієліту HSV2-етіології на шийному рівні (вогнища позначено стрілками) [25]

Однак протягом останніх 3 років частота специфічної екзантеми значно збільшилася. Щонайменше протягом 12 міс до моменту звернення генітальний герпес розвивався щомісяця, іноді — двічі на місяць. З приводу цього пацієнт час від часу отримував курси ацикловіру перорально, а також місцево застосовував однойменну мазь. Один із лікарів, консультуючи, запропонував провести тривалу супресивну терапію ацикловіром для профілактики загострень герпесу, однак пацієнт від неї відмовився через побоювання побічних реакцій препарату, хоча епізодичні курси ацикловіру зазвичай переносив добре.

При фізикальному огляді конституція гіперстенічна, шкірні покриви чисті, блідо-рожевого кольору. Відзначається субфебрилітет (температура тіла від 37,2 до 37,5 °С). Слизова оболонка ротової порожнини і червоної облямівки губ фізіологічного кольору, без висипань. На статевому члені візуалізуються декілька везикул та ерозій з червоною облямівкою. Пальпуються збільшені лімфатичні вузли в паховій ділянці з обох боків, дещо болючі, еластичні, рухомі. При перкусії грудної клітки відзначається легеневий тон. У легенях вислуховується симетричне везикулярне дихання з обох боків. Серцевий поштовх у типовому місці. Серцеві тони ритмічні, чисті, звучні. Артеріальний тиск — 135/80 мм рт.ст., пульс — 80 уд./хв. Живіт при пальпації м'який, неболючий у всіх ділянках. Симптом Пастернацького негативний з обох боків.

При неврологічному огляді з'ясовано, що пацієнт перебуває в ясній свідомості, пам'ять і мислення не порушені. З боку черепно-мозкових нервів патології не виявлено. Менінгеальних знаків немає. Спостерігали глибоку майже симетричну гіпестезію на шкірі нижніх кінцівок і промежини. При вивченні сухожилкових та періостальних рефлексів відзначено симетричне посилення ахілових і колінних рефлексів з обох боків з розширенням рефлексогенних зон. Кремастерний рефлекс не викликався. Позитивні патологічні рефлекси Бабінського

і Штрюмпеля. Тонус м'язів у нижніх кінцівках дещо посилений за пірамідним типом, у верхніх — нормальний. Сила м'язів у верхніх кінцівках — 5 балів, у нижніх — 2 бали з обох боків. Координаторні проби виконував руками без промаху та інтенційного тремору, нижніми кінцівками виконання проб було неможливе через м'язову слабкість. Спостерігалася гостра затримка сечі, усунена за рахунок катетеризації сечового міхура. Дефекація неконтрольована. Самостійне пересування неможливе.

З огляду на клінічну картину гострого попереково-крижового мієліту, пацієнту проведено в ургентному порядку магнітно-резонансну томографію спинного мозку в конвенційних режимах, яка виявила велике гіперінтенсивне в T2-зваженому режимі та режимі FLAIR поздовжнє вогнище, котре виповнювало майже всю товщу спинного мозку в крижовому відділі та нижній частині поперекового відділу (рис. 2). Магнітно-резонансна томографія головного мозку патології не продемонструвала.

Беручи до уваги вияви генітального герпесу під час розвитку гострого неврологічного ураження й анамнестичні дані щодо частих рецидивів герпетичних висипань протягом останнього часу, було проведено люмбальну пункцію і полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) ліквору з видоспецифічними праймерами HSV2. За допомогою кількісної ПЛР у режимі реального часу в лікворі було ідентифіковано зразки ДНК HSV2. Результати ПЛР ліквору з видоспецифічними праймерами HSV1, VZV, CMV, EBV, HHV6, HHV7, HHV8, *T. gondii*, ентеровірусів, *Borrelia burgdorferi* були негативними (відділ нейробіохімії Інституту нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова). Тест на наявність вірусу імунодефіциту людини не підтвердив інфікування. При загальному аналізі ліквору виявлено невеликий лімфоцитарний плеоцитоз (25 клітин) і незначне підвищення рівня білка (0,33 г/л) — клітинно-білкову дисоціацію. Загальний аналіз крові: лімфо- і моноцитоз, нормальна ШОЕ. Загальний аналіз сечі: без особливостей.

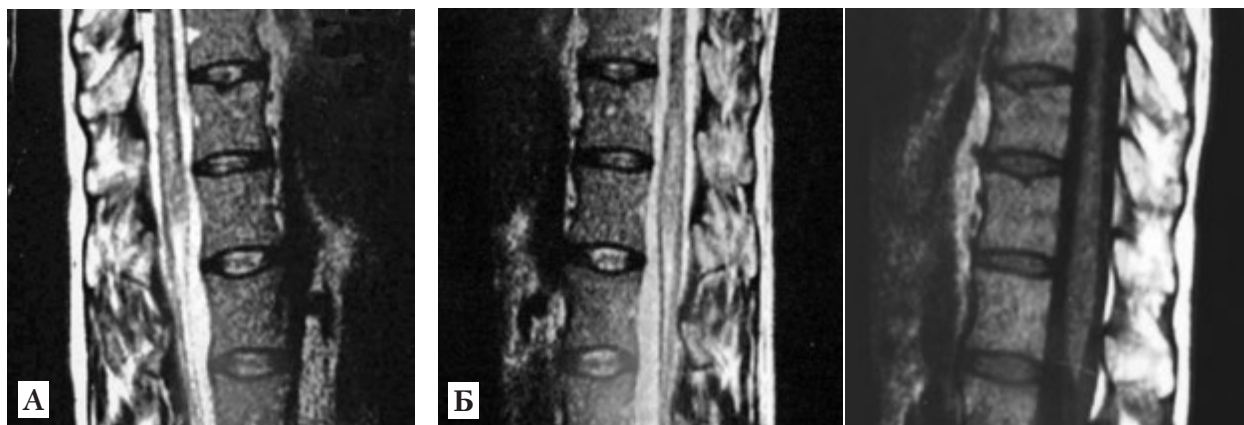


Рис. 2. Магнітно-резонансна картина попереково-крижового мієліту HSV2-етіології у пацієнта М. на T1-зважених (А) і T2-зважених (Б) знімках у сагітальній проекції

Оскільки HSV2 є опортуністичним агентом, а збільшення частоти епізодів генітального герпесу, відзначене напередодні неврологічного ураження, асоційоване з імуносупресією, додатково проведено імунологічне дослідження, яке передбачало вивчення показників загального аналізу крові, субпопуляційного складу лімфоцитів із застосуванням лазерної проточної цитофлуориметрії (цитофлуориметр Epics XI, США) і методу непрямой імунофлуоресценції з моноклональними антитілами до CD-маркерів з 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. Сироваткові концентрації імуноглобулінів основних класів (M, G, A) визначали за результатами простої радіальної імунодифузії за Манчині. Концентрацію IgE, IgD та субкласів IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) у сироватці крові вимірювали за допомогою імуноферментного аналізу (ВекторБЕСТ, РФ). НСТ-тест неодноразово виконували як в Інституті мікробіології та вірусології імені Д. К. Заболотного, так і в лабораторії нейроімунології Інституту нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова.

При імунологічному дослідженні виявлено лише одне значуще порушення — зменшення кількості природних кілерів (natural killers, NK), або лімфоцитів із фенотипом CD3⁺CD16⁺CD56⁺ (2 %, $0,10 \cdot 10^9$ /л при N = 5—10 %: $0,2 \cdot 10^9$ — $0,5 \cdot 10^9$ /л). Повторне імунологічне дослідження дало аналогічний результат (2,5 %, $0,09 \cdot 10^9$ /л при N = 5—10 %: $0,2 \cdot 10^9$ — $0,5 \cdot 10^9$ /л). Відомо, що NK як компонент природженого протівірусного клітинного імунітету організму людини відіграють важливу роль у контролі над ендемічним HSV2 як у зоні латентності, так і на шкірі та слизових оболонках [28]. Тому виразний дефіцит цих клітин може пояснити як тривалий період аномально частих рецидивів генітального герпесу напередодні розвитку мієліту, так і виникнення тяжкого нейроінфекційного ураження спинного мозку, спричиненого цим вірусом.

Установлено, що NK [9] поряд з природними кілерними Т-лімфоцитами [20] та CD8⁺ цитотоксичними Т-лімфоцитами [8] є сателітними клітинами сенсорних нервових гангліїв, де HSV2 перебуває у латентному стані у нейронах. Ці клітини є основою так званого місцевого інтрагангліонарного імунітету, що забезпечує імунний нагляд за вірусом у біологічному резервуарі. Зазначені кілерні лімфоцити за рахунок продукції доїмунних інтерферонів чинять віростатичну дію на інфіковані вірусом нейрони, забезпечуючи утримання вірусу в стані обмеженої експресії геному (латентності) [9]. Дефіцит NK, ключових клітин у системі інтрагангліонарного імунітету, асоційований з ослабленням імунного нагляду за ендемічним вірусом у біологічному

резервуарі, що призводить до почастішання епізодів реактивацій HSV2 як у вигляді генітального герпесу, так і у вигляді попереково-крижового мієліту залежно від напрямку міграції збудника під час реактивації із сакральних гангліїв [7].

Раніше про розвиток тяжкої форми HSV2-нейроінфекції у вигляді гострого менінгоенцефаліту при вибіркового дефіциті NK доповідали М. А. Karalian та співавт. До моменту звернення цей імунодефіцит виявився у пацієнта епізодом туберкульозу легень [22]. Крім того, існує багато наукових публікацій про наявність дефіциту NK у пацієнтів з аномально частими рецидивами генітального герпесу HSV2-етиології [12, 13, 16, 17]. Таким чином, вибіркового дефіцит NK повністю пояснює розвиток тяжкої опортуністичної нейроінфекції у пацієнта, котрий перебував під нашим спостереженням. Однак залишалось нез'ясованим питання щодо походження цього мінорного імунодефіциту. Ми не знайшли очевидних причин вторинної імуносупресії. Результати недавно проведеного контрольованого клінічного дослідження продемонстрували, що генетичний дефіцит ензимів циклу фолієвої кислоти є однією з найчастіших причин фенотипу вибіркового (ізолюваного) дефіциту NK у людей [3]. Є повідомлення про клінічний випадок розвитку токсоплазмозного хоріоретиніту в пацієнта з вибіркового дефіцитом NK, асоційованим з генетичним дефіцитом ензимів фолатного циклу [1]. Тому ми провели спеціальні генетичні дослідження методом ПЛР з рестрикцією у відділі нейробіохімії Інституту нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова.

Як відомо, цикл фолієвої кислоти реалізується завдяки діяльності трьох ключових ферментів: метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR), метіонінсинтази-редуктази (MTRR) і метіонінсинтази (MTR). При генетичному аналізі нами виявлено гомозиготну заміну MTHFR 677 C > T і гетерозиготні заміни MTHFR 1298 A > C, MTRR 66 A > G. Ці дані розцінено як підтвердження генетичної природи вибіркового дефіциту NK у нашого пацієнта. При біохімічному аналізі виявлено гіпергомоцистеїнемію (концентрацію гоомцистеїну в сироватці крові 15,1 і 14,8 мкмоль/л), що є основним маркером генетичного дефіциту фолатного циклу в людей. Таким чином, у пацієнта діагностовано мінорний первинний дефіцит клітинної ланки природженого імунітету, а реактивована HSV2-нейроінфекція була виявом цього природженого імунодефіциту, який раніше маніфестував клінічно у вигляді аномально частих епізодів генітального герпесу.

Отримані дані дали змогу сформулювати такий клінічний діагноз: Генетичний дефіцит фолатного циклу (MTHFR 677 C > T гомо, MTHFR 1298 A > C гетеро, MTRR 66 A > G гетеро) у вигляді вибіркового (ізолюваного) дефіциту NK, який клінічно виявляється частими рецидивами генітального герпесу HSV2-етиології та епізодом гострого попереково-крижового HSV2-мієліту з глибоким нижнім спастичним пара-

парезом, парагіпестезією, порушенням функції тазових органів, унеможливленням функції ходьби.

Було запропоновано два напрями лікування пацієнта: 1) протівірусна терапія, спрямована на пригнічення репродуктивної активності вірусу і зупинку нейроінфекційного ураження, 2) імунотерапія для компенсації причинного імунодефіциту і відновлення імунного нагляду за ендегенним HSV2.

Пацієнт отримав 14-денну внутрішньовенну терапію протівірусним препаратом ацикловіром у дозі 10 мг/кг маси тіла тричі на добу для пригнічення розмноження вірусу в ЦНС, потім — 6-місячну супресивну терапію валацикловіром у дозі 500 мг двічі на добу *per os* для запобігання рецидивам генітального герпесу. Пацієнт також отримав 3-місячну терапію препаратом рекомбінантного інтерферону альфа-2b людини в дозі 3 млн МО внутрішньом'язово через добу в комбінації з індуктором інтерфероногенезу Неовіром по 2 мл внутрішньом'язово через день на ніч, по черзі з інтерфероном. Ці імунотерапевтичні втручання є першою лінією лікування вибіркового дефіциту NK у людей згідно з результатами контрольованих клінічних досліджень і повідомлень про клінічні випадки [13, 17, 21]. Отже, слід було звернутися до двох клінічних рекомендацій: а) з лікування HSV2-інфекції [18], б) з лікування вибіркового дефіциту NK у людей [7, 26]. Подібний вірусно-імунологічний дуалізм у підході до діагностики і лікування доцільний і щодо інших герпес-вірусних нейроінфекцій як уражень, спричинених опортуністичними збудниками. Тому при веденні таких пацієнтів важливою є тісна співпраця неврологів і клінічних імунологів.

Повторну люмбальну пункцію було виконано на 10-ту добу лікування ацикловіром. ПЛР ліквору з видоспецифічними праймерами HSV2 не виявила зразків вірусу, що вказувало на ефективність ациклічного аналогу гуанозину. Імунологічні тести проводили щомісяця. Нормалізація кількості NK у крові відбулася лише через 3 міс безперервної інтерферонотерапії. Подальше катамнестичне спостереження продемонструвало рецидив дефіциту NK через 6 міс після закінчення курсу імунотерапії, у зв'язку з чим пацієнт знову отримував препарат рекомбінантного інтерферону альфа-2b людини за альтернувальною схемою протягом 1 міс зі швидким відновленням кількості уражених клітин.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Д. М.; збір та обробка матеріалу, написання тексту — Д. М., В. Г.

Завдяки вчасному проведенню протівірусного лікування ацикловіром у пацієнта майже повністю відновилися втрачені неврологічні функції через 5 міс від початку хвороби, хоча перші ознаки поліпшення відзначено вже на 5-ту добу лікування ацикловіром. За рахунок тривалої супресивної терапії валацикловіром та адресної середньодозової імунотерапії рекомбінантним інтерфероном альфа-2b людини з приводу дефіциту NK вдалося відновити імунний нагляд за ендегенним HSV2, що сприяло зменшенню частоти рецидивів генітального герпесу (1—2 епізодів на рік), а отже, зниженню ризику HSV2-індукованих нейроінфекційних ускладнень.

Наведений клінічний випадок демонструє необхідність серйознішого ставлення до випадків аномально частих рецидивів генітального герпесу, оскільки це свідчить про ослаблення імунного нагляду за вірусом і асоціюється з підвищеним ризиком ураження ЦНС. Такі пацієнти потребують призначення тривалої супресивної терапії ацикловіром, валацикловіром або фамцикловіром для встановлення штучного контролю над HSV2 в організмі пацієнта і запобігання епізодам ураження нервової системи [18]. У таких випадках слід провести оцінку імунного статусу для з'ясування причини і форми імуносупресії, оскільки пацієнти з частими рецидивами генітального герпесу нерідко страждають на недіагностовані первинні або вторинні імунодефіцити. Особливу увагу в таких випадках слід приділити діагностиці мінорних імунодефіцитів, які поширені у популяції [4]. Реконструкція системи імунного нагляду за латентним вірусом за рахунок адресної імунотерапії, зокрема середньодозової альтернувальної інтерферонотерапії при вибіркового дефіциті NK [17, 23], дає змогу здійснити своєрідне перезавантаження в системі вірус-макроорганізм з посиленням контролю над HSV2 у сенсорних нервових гангліях, що може забезпечити виразне зменшення частоти реактивацій вірусу в подальшому. Також наведений клінічний приклад вказує на необхідність ширшого застосування генетичних тестів для підтвердження природженої природи деяких мінорних імунодефіцитів, які виявляють у багатьох пацієнтів з тяжкими формами нейроінфекцій, спричинених опортуністичними вірусами [4].

Література

1. Гуржій О. О., Чічур Д. А., Мальцев Д. В., Ганюк О. С. Клінічний випадок рецидивуючого токсоплазменного хоріоретиніту у пацієнта з генетично детермінованою дисфункцією клітинного імунітету // Матеріали наук.-практ. конф. «Сучасні методи діагностики і лікування вітреоретинальної патології». Львів, 16—17 червня 2016 р. — Львів, 2016. — С. 41—43.
2. Мальцев Д. В. Герпесвірусні нейроінфекції людини. — К.: Центр учбової літератури, 2015. — 466 с.
3. Мальцев Д. В. Оценка иммунного статуса у детей с расстройствами аутистического спектра, ассоциированными с генетическим дефицитом фолатного цикла // Клін. імунол., алергол., інфектол. — 2016. — № 5 (94). — С. 23—28.
4. Мальцев Д. В. Малі імунодефіцитні хвороби людини. — К.: Видавничий дім «Заславський», 2017. — 400 с.

5. Мальцев Д. В., Казмірчук В. Є. Герпесвірусні нейроінфекції: Атлас. — К.: Фенікс, 2013. — 256 с.
6. Мальцев Д. В., Казмірчук В. Є., Євтушенко С. К. До питання сучасної клініко-вірусологічної класифікації герпесвірусних нейроінфекцій // Міжнар. неврол. журн. — 2012. — № 2 (48). — С. 14—28.
7. Мальцев Д. В., Недопако Я. Я. Дефіцит природних кілерів: гетерогенність, клініка, діагностика, лікування, клінічні приклади // Укр. мед. часопис. — 2013. — № 2 (94). — С. 129—142.
8. Adler H., Beland J. L., Del-Pan N. C. et al. In the absence of T cells, natural killer cells protect from mortality due to HSV-1 encephalitis // *J. Neuroimmunol.* — 1999. — Vol. 93 (1—2). — P. 208—213.
9. Backström E., Chambers B. J., Kristensson K., Ljunggren H. G. Direct NK cell-mediated lysis of syngenic dorsal root ganglia neurons in vitro // *J. Immunol.* — 2000. — Vol. 165 (9). — P. 4895—4900.
10. Berger J. R., Houff S. Neurological complications of herpes simplex virus type 2 infection // *Arch. Neurol.* — 2008. — Vol. 65 (5). — P. 596—600.
11. Bollen A. E., Venema A. W., Veldkamp K. E. Meningoradiculitis caused by herpes simplex virus type 2 // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* — 2007. — Vol. 151 (43). — P. 2400—2404.
12. Cauda R., Laghi V., Tumbarello M. et al. Immunological alterations associated with recurrent herpes simplex genitalis // *Clin. Immunol. Immunopathol.* — 1989. — Vol. 51 (2). — P. 294—302.
13. Cheknev S. B., Mikovskaia O. I., Meshkova E. N. et al. The natural killer activity and indices of the interferon status of patients with recurrent genital herpes being treated with ridostin // *Вопр. вирусол.* — 1994. — № 39 (3). — С. 125—128.
14. Corey L., Whitley R. J., Stone E. F., Mohan K. Difference between herpes simplex virus type 1 and type 2 neonatal encephalitis in neurological outcome // *Lancet.* — 1988. — Vol. 1 (8575—6). — P. 1—4.
15. Eberhardt O., Küker W., Dichgans J., Weller M. HSV-2 sacral radiculitis (Elsberg syndrome) // *Neurol.* — 2004. — Vol. 63 (4). — P. 758—759.
16. Forbes L. R., Paessler M., Orange J. S. CD16 deficiency discovered in a cohort of patients with severe herpesviral infections using a new diagnostic test // *Allergy Clin. Immunol.* — 2009. — Vol. 123. — S67.
17. Frederick W. R., Epstein J. S., Gelmann E. P. et al. Viral infections and cell-mediated immunity in immunodeficient homosexual men with Kaposi's sarcoma treated with human lymphoblastoid interferon // *J. Infect. Dis.* — 1985. — Vol. 152 (1). — P. 162—170.
18. Genital Herpes: Gynaecological Aspects, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, 2008. https://sogc.org/wp-content/uploads/2013/01/gui207CPG0804_000.pdf
19. Gobbi C., Tosi C., Städler C. et al. Recurrent myelitis associated with herpes simplex virus type 2 // *Eur. Neurol.* — 2001. — Vol. 46 (4). — P. 215—218.
20. Grubor-Bauk B., Simmons A., Mayrhofer G., Speck P. G. Impaired clearance of herpes simplex virus type 1 from mice lacking CD1d or NKT cells expressing the semivariant V alpha 14-J alpha 281 TCR // *J. Immunol.* — 2003. — Vol. 170 (3). — P. 1430—1434.
21. Iwamasa T., Yoshitake H., Sakuda H. et al. Acute ascending necrotizing myelitis in Okinawa caused by herpes simplex virus type 2 // *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.* — 1991. — Vol. 418 (1). — P. 71—75.
22. Karalian M. A., Stepanian S. M., Ulumian A. K., Karapetian E. T. Natural killer cell immunodeficiency and herpesvirus infection in tuberculosis // *Probl. Tuberk. Bolezn. Legk.* — 2007. — Vol. (3). — P. 25—28.
23. Kelly A. P., Schooley R. T., Rubin R. H., Hirsch M. S. Effect of interferon alpha on natural killer cell cytotoxicity in kidney transplant recipients // *Clin. Immunol. Immunopathol.* — 1984. — Vol. 32 (1). — P. 20—28.
24. Nakagawa M., Nakamura A., Kubota R. et al. Necrotizing myelopathy associated with malignancy caused by herpes simplex virus type 2: clinical report of two cases and literature review // *Jpn. J. Med.* — 1991. — Vol. 30 (2). — P. 182—188.
25. Nardone R., Versace V., Brigo F. et al. Herpes simplex virus type 2 myelitis: Case report and review of the literature // *Front. Neurol.* — 2017. — Vol. 8. — P. 199.
26. Orange J. S. Unraveling human natural killer cell deficiency // *J. Clin. Invest.* — 2012. — Vol. 122 (3). — P. 798.
27. O'Sullivan C. E., Aksamit A. J., Harrington J. R. et al. Clinical spectrum and laboratory characteristics associated with detection of herpes simplex virus DNA in cerebrospinal fluid // *Mayo Clin. Proc.* — 2003. — Vol. 78 (11). — P. 1347—1352.
28. Poli A., Michel T., Patil N., Zimmer J. Revisiting the functional impact of NK cells // *Trends Immunol.* — 2018. — S1471—4906(18)30022-X.
29. Steiner I., Kennedy P. G., Pachner A. R. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster // *Lancet. Neurol.* — 2007. — Vol. 6 (11). — P. 1015—1028.
30. Whitley R. Neonatal herpes simplex virus infection // *Curr. Opin. Infect. Dis.* — 2004. — Vol. 17 (3). — P. 243—246.

Д. В. МАЛЬЦЕВ^{1,2}, В. Ю. ГОРБЕНКО³

¹Інститут експериментальної і клінічної медицини

Національного медичного університету імені А. А. Богомольця, Київ

²Національна медична академія післядипломного образования імені П. Л. Шупика, Київ

³Київська городська клінічна лікарня № 4

Клінічний випадок пояснично-крестцового м'єліта HSV2-етиології у пацієнта з виборочним дефіцитом естесвенних кіллеров

Приведен типичний клінічний приклад тяжкої форми гострого нейроінфекційного ураження спинного мозку HSV2-етиології у пацієнта з мінорним клітинним імунідефіцитом, який довго страждав частими рецидивами генітального герпеса, не отримуючи належного профілактичного протиірусного лікування для запобігання ураженню ЦНС. У пацієнта в віці 54 років розвинувся гострий пояснично-крестцовий м'єліт, викликаний вірусом герпеса 2 типу, з картиною нижнього глибокого парапареза, парагіпестезії, порушення функцій тазових органів. Діагноз підтверджено за результатами полімеразної ланцюгової реакції спинномозгової рідини. При імунологічному обстеженні виявлено виборочний дефіцит естесвенних кіллеров (CD3⁺CD1⁺CD56⁺-лімфоцитів) — клітин, які мають важливе значення для контролю над латентним вірусом в сакральних сенсорних гангліях. При генетичному обстеженні ідентифікований дефіцит ензимів фолатного циклу, який був причиною мінорного клітинного імунідефіциту (MTHFR 677 C > T гомо, MTHFR 1298 A > C гетеро, MTRR 66 A > G гетеро). Поетому пацієнт отримав подвійне лікування — ацикліческими аналогами гуанозина для угнетення вірусної репродукції і інтерферонотерапію для компенсації

клеточного иммунодефицита. Этот случай демонстрирует необходимость тесного взаимодействия неврологов и клинических иммунологов при ведении иммуноскомпрометированных пациентов с нейроинфекционными поражениями, вызванными оппортунистическими возбудителями.

Ключевые слова: вирус простого герпеса 2 типа, пояснично-крестцовый миелит, естественные киллеры, дефицит фолатного цикла.

D. V. MALTSEV^{1,2}, V. Yu. GORBENKO³

¹ O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

² P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

³ Kyiv City Clinical Hospital N 4

Clinical case of of lumbar-sacral myelitis HSV2-etiology in a patient with a selective deficiency of natural killers

In this article deals with a typical clinical example of a severe form of acute neuroinfectious lesion of the spinal cord HSV2-etiology in a patient with minor cellular immunodeficiency, who suffered from often recurrent genital herpes without adequate prophylactic antiviral treatment for the prevention of CNS damage. The patient, M., 54 years old, had acute lumbosacral myelitis, caused by herpes virus type 2, with a picture of the lower deep paraparesis, parapyesthesia, impaired pelvic organs functions. The diagnosis is confirmed on the basis of a PCR of the cerebrospinal fluid. Immunological examination revealed a selective deficiency of natural killers (CD3⁺CD1⁺CD56⁺ lymphocytes) — cells that are important in controlling the latent virus in the sacral sensory ganglia. A genetic survey identified a deficiency of the folate cycle that caused the minor cellular immune deficiency (MTHFR 677 C>T homo, MTHFR 1298 A>C hetero, MTRR 66 A>G hetero). Therefore, the patient received dual treatment — acyclic analogues of guanosine to suppress viral reproduction and interferone therapy to compensate cellular immunodeficiency. This case demonstrates the feasibility of close interaction between neurologists and clinical immunologists in immunocompromised patients with neuroinfectious lesions caused by opportunistic pathogens.

Key words: herpes simplex virus type 2, lumbar-sacral myelitis, natural killers, deficiency of folate cycle.