

Автоімунний ANA-асоційований увеїт на тлі реактивованої HHV-7-інфекції у пацієнта з первинним дефіцитом маннозозв'язуючого лектину

Д. В. Мальцев¹, канд. мед. наук; О. О. Гуржій², лікар-офтальмолог

¹ Інститут експериментальної та клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця;
Київ (Україна)

² Клініка Айлаз;
Київ (Україна)

E-mail: dmaltsev@ukr.net

В даній статті наведено опис розвитку білатерального ANA-позитивного автоімунного увеїту у пацієнтки з первинним тотальним дефіцитом маннозозв'язуючого лектину під час реактивації вірусу герпесу 7 типу людини (HHV-7) із стану латентності у слинних залозах. Діагноз увеїту було підтверджено на підставі результатів офтальмологічного огляду, даних оптичної когерентної томографії та визначення титру антинуклеарних автоантитіл у сироватці крові (1:320). Реактивацію HHV-7 із стану персистенції верифікували за допомогою ПЛР лейкоцитів крові і змиву з очей. Діагноз первинного дефіциту маннозозв'язуючого лектину виставили на підставі результатів ELISA та спеціального генетичного тестування. Сироваткова концентрація маннозозв'язуючого лектину дорівнювала нулю, хоча всі інші вивчені показники імунного статусу перебували в межах референтних величин. За результатами генетичних тестів було ідентифіковано три патологічних заміни нуклеотидів в гені MBL-2: 223 C/T, 230 G/A, 239 A/G, що вказувало на генетичну природу виявленого імунodefіциту.

Отримані дані дозволили призначити комплексне лікування з пригніченням автоімунного процесу за допомогою ритуксимабу і метотрексату, усуненням ДНК HHV-7 із лейкоцитів крові і змивів з очей шляхом застосування валганцикловіру та компенсацією первинного імунodefіциту заміною імунотерапією препаратом кріоконсервованої плазми крові, що містить донорські молекули маннозозв'язуючого лектину. Такий різнобічний підхід дозволив не тільки швидко досягти повної ремісії увеїту, але і компенсувати інші автоімунні, алергічні та інфекційні прояви наявного імунodefіциту.

Дані цієї публікації розширюють сучасні уявлення про гетерогенність клінічних проявів первинного дефіциту маннозозв'язуючого лектину у людей та розкривають шлях до вивчення нових потенційних патогенетичних механізмів формування автоімунних уражень при цій поширеній в популяції генетичній імунній дисфункції.

Ключові слова:

увеїт, вірус герпесу 7 типу людини, дефіцит маннозозв'язуючого лектину

Автоімунний увеїт – важке прогресуюче імунозапальне ураження очей, яке за відсутності належного лікування може призвести до швидкої втрати функції зору [27]. Останнім часом досягнутий певний прогрес як у лікуванні хвороби, так і в розумінні механізмів її розвитку. З'ясовано, що ця патологія може виникати під впливом мікробних тригерів в умовах імуносупресії. Серед мікробних тригерів, що можуть спонукати до зриву імунної толерантності з розвитком автоімунного увеїту, особливе місце займають герпесвіруси [22]. Ці опортуністичні агенти реактивуються в організмі імуноскомпрометованих осіб через послаблення функції імунного нагляду, тому оцінка імунного статусу для пошуку попереднього імунodefіциту є важливим компонентом раціональної діагностики в таких випадках [3, 29]. Слід враховувати, що причиною реактивації герпесвірусів із стану персистенції в біологічних ре-

зервуарах можуть бути не тільки вторинні імунodefіцити, але й первинні імунodefіцитні хвороби, включаючи генетично детерміновані мінорні імунodefіцити [1]. Таким чином, раціональним є потрійний підхід до діагностики – власне верифікація увеїту, ідентифікація тригеру, що запустив автоімунну реакцію до автоантигенів очей, та діагностика причинового імунodefіциту, що сприяв реактивації тригеру та призвів до порушення механізмів підтримання імунної толерантності в організмі людини. Такий підхід може забезпечити розробку комплексного підходу до лікування з одночасним системним впливом на всі основні ланки патогенезу хвороби, що полягатиме не тільки в пригніченні автоімунної реакції проти автоантигенів очей, але й в усуненні реактивованого мікробного тригеру і компенсації

імунодефіцитної хвороби, що опосередкувала розвиток офтальмологічного ураження через послаблення імунного нагляду за тригером та порушенням механізмів підтримання імунної толерантності до антигенів власного організму [16]. В даному повідомленні наведено опис історії хвороби, в якому показаний мультидисциплінарний потрійний підхід до діагностики при автоімунному увеїті з врахуванням основних ланок патогенезу хвороби, що забезпечив розробку високоефективного комплексного підходу до лікування.

Пацієнтка І., 1967 року народження. Звернулася до офтальмолога зі скаргами на прогресуючу втрату зору на обидва ока та періодичний біль в очах. З анамнезу з'ясовано, що хворіє протягом останніх 5 років. Хвороба мала хвилеподібний перебіг з фазами загострення та нетривалими ремісіями. Ще на початку хвороби був діагностований автоімунний увеїт, спочатку – правого ока, а через 2 роки – і лівого ока. З приводу хвороби до моменту даного звернення за медичною допомогою пройшла 3 курси плазмаферезу і серію курсів системної і місцевої терапії глюкокортикостероїдами з частковим тимчасовим покращанням стану. Перенесла епізод макулярного набряку сітківки правого ока. Також на тлі гормональної терапії кілька разів розвивався важкий бактеріальний кон'юнктивіт, що вимагав додаткового призначення антибіотикотерапії.

При офтальмологічному огляді на момент звернення гострота зору з корекцією правого ока – 0,4, лівого – 0,6. Відзначалися двобічні початкові ознаки помутніння рогівок і кришталіків. Скловидні тіла обох очей зниженої прозорості і з фіброзними тяжами. Дані оптичної когерентної томографії лівого ока демонстрували вогнищеві зміни в парамакулярній зоні сітківки (рис. 1 – див. 3 стор. обкладинки). На серії сканів в зоні нижньотемпоральної судинної аркади визначалося вогнище дезорганізації внутрішніх шарів сітківки. Контур, структура і диференціація внутрішніх шарів нейросітківки були порушені. Візуалізовано ущільнення вітреоретинального інтерфейсу з частковим порушенням його цілісності.

З анамнезу життя встановлено, що пацієнтка хворіє на автоімунний тиреоїдит, зумовлений автоантитілами до тиреопероксидази, зі станом еутиреозу на тлі замісної терапії L-тироксином та алергічний синдром у вигляді рецидивної кропив'янки та набряку Квінке. Епізод набряку Квінке з-поміж інших причин одного разу розвинувся у відповідь на місцеву парабульбарну ін'єкцію дексаметазону з приводу чергового загострення увеїту. Протягом всього життя відзначалися часті бактеріальні синупульмональні інфекції, з приводу чого багаторазово отримувала антибіотики і кілька разів проходила стаціонарне лікування з огляду на тяжкість клінічного стану. Також нерідко реєструвалися гострі бактеріальні інфекції уrogenітального тракту, у зв'язку з чим перебуває на диспансерному нагляду в гінеколога за місцем проживання. З огляду на ці дані пацієнтка була додатково скерована до клінічного іму-

нолога з метою оцінки імунного статусу шляхом імунологічного лабораторного обстеження.

Перед клінічним імунологом стояло, принаймні, три основні завдання: (а) підтвердити чи спростувати автоімунну природу наявного увеїту, оскільки це не було достеменно здійснено на попередніх етапах діагностики, (б) ідентифікувати тригер автоімунітету та (в) діагностувати причинний імунодефіцит, що міг би пояснити розвиток і поєднати в єдине ціле, на перший погляд, розрізнені імунозалежні синдроми, які одночасно відзначалися у пацієнтки І.: автоімунний (увеїт, тиреоїдит), алергічний (кропив'янка, набряки Квінке, медикаментозна алергія) та інфекційний (вперто рецидивні бактеріальні синупульмональні та уrogenітальні інфекції).

Для верифікації природи увеїту було здійснено такі лабораторні тести: визначення ревматоїдного фактору, антинуклеарних антитіл, антитіл до АССР, одно- і двохспіральної ДНК, антигенів цитоплазми нейтрофілів, а також – антимітохондріальних антитіл, показників міозитного блоту та антитіл до Scl в сироватці крові.

З метою пошуку мікробних тригерів автоімунного процесу проведено ПЛР лейкоцитів крові і змиву з очей з видоспецифічними праймерами HSV1/2, VZV, EBV, CMV, HHV-6, HHV-7, HHV-8, аденовірусів, ентеровірусів, TTV, парвовірусу B19, вірусів гепатиту В, С, D і G, T. gondii, Borrelia burg., Chlamydia pneum., Mycoplasma pneum в лабораторії нейробіохімії Інституту нейрохірургії імені Ромоданова. Цей перелік було сформовано згідно з даними систематичного огляду Krichevskaja G.I., Katargina L.A., в якому розглядаються вірусні та невірусні тригери автоімунного увеїту у людей та механізми зриву імунної толерантності до автоантигенів очей при реактивації вірусних агентів, зокрема, – молекулярна мімікрія, активація по сусідству (bystander activation), поширення епітопів (epitope spreading), дія суперантигенів та вплив на інтестинальну мікробіоту [12].

Імунологічне дослідження включало вивчення показників загального аналізу крові, субпопуляційного складу лімфоцитів із застосуванням лазерної проточної цитофлуориметрії (цитофлуориметр Epics XI, США) і методу непрямой імунофлюоресценції 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 Манчіні. Концентрацію IgE, IgD та субкласів IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) в сироватці крові вимірювали за допомогою імуноферментного аналізу (ВекторБЕСТ, РФ). Активність мієлопероксидази

нейтрофілів оцінювали імуноферментним методом в лабораторії нейроімунології Інституту нейрохірургії. НСТ-тест виконувався як в Інституті мікробіології та вірусології імені Д. К. Заболотного, так і в лабораторії нейроімунології Інституту нейрохірургії АМН України. Концентрацію маннозозв'язуючого лектину в сироватці крові визначали методом ELISA в Німеччині за допомогою лабораторії доктора Рьодгера.

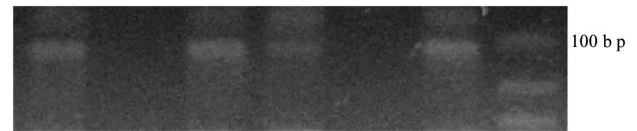
Завдяки проведенню комплексу діагностичних лабораторних тестів вдалося підтвердити автоімунну природу ураження очей завдяки ідентифікації антинуклеарних автоантитіл в сироватці крові у титрі 1:320. Повторний тест на антинуклеарні автоантитіла у крові дав аналогічний результат. Отже, мав місце так званий ANA-позитивний автоімунний увеїт [11].

ПЛР лейкоцитів крові та змиву з очей ідентифікувала ДНК HHV-7 у кількості 100 000 частинок у пробі. Інші результати пошуку мікробного тригера були негативними. HHV-7 – опортуністичний вірусний агент, який зазнає реактивації із стану персистенції в слинних залозах в імунокомпрометованому організмі і відомий як тригер ряду автоімунних хвороб людини, включаючи автоімунні ураження щитоподібної залози [14], розсіяний склероз [7, 20] та автоімунний анти-NMDA-енцефаліт [32]. В доступній літературі публікацій про асоціацію ANA-позитивного автоімунного увеїту з реактивованою HHV-7-інфекцією ми не зустрічали.

Всі вивчені показники імунного статусу перебували в межах нормальних величин або були підвищеними, окрім повного дефіциту маннозозв'язуючого лектину, сироваткова концентрація якого дорівнювала 0. Цей тест було повторено для уникнення діагностичної помилки, і отримано аналогічний результат. Для встановлення причини повного дефіциту маннозозв'язуючого лектину проведено тестування на патологічні поліморфні варіанти промотору та структурних генів MBL-2. За результатами генетичних тестів було ідентифіковано три патологічних заміни в гені MBL-2: 223 C/T, 230 G/A, 239 A/G (рис. 2). Таким чином, у пацієнтки І. підтвердили клінічний діагноз первинного дефіциту маннозозв'язуючого лектину.

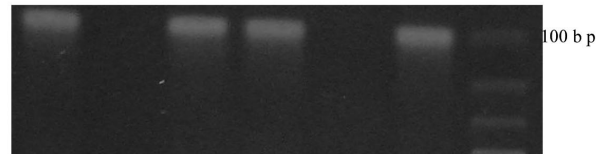
Дефіцит маннозозв'язуючого лектину – поширений у популяції первинний імунодефіцит з ураженням лектинового шляху активації системи комплементу, який зустрічається серед 5-10% представників популяції, формуючи суттєвий тягар на здоров'я сучасної людини [1]. Цей імунодефіцит проявляється у вигляді різноманітних інфекційних, автоімунних, алергічних, імунозапальних, онкологічних синдромів та деяких додаткових проявів зі складним патогенезом [9]. Опубліковані дані про зв'язок дефіциту маннозозв'язуючого лектину з важкими інфекціями, індукованими вірусами простого герпесу 1 [3] та 2 [29] типів, вірусом Епштейна-Барр [10], цитомегаловірусом [17], вірусами герпесу 6 та 7 типів [2], папіломавірусами [26] й вірусом ТТ [15]. Тому виявлена реактивація HHV-7 в умовах цьо-

C223T



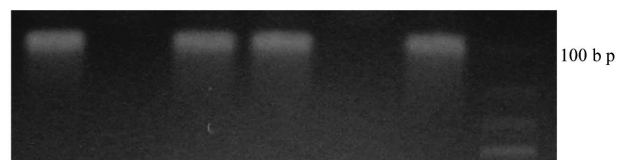
C	T	C	T	C	T	M
CC genotype		CT genotype		TT genotype		

G230A



G	A	G	A	G	A	M
GG genotype		GA genotype		AA genotype		

G239A



G	A	G	A	G	A	M
GG genotype		GA genotype		AA genotype		

Рис. 2. Результати визначення патогенних поліморфних варіантів в гені MBL-2 методом ПЛР з рестрикцією в гелі у пацієнтки І.

го імунодефіциту у пацієнтки І. може розглядатися як закономірне явище. Наразі відома асоціація дефіциту маннозозв'язуючого лектину з рядом автоімунних хвороб людини, зокрема – системним червоним вовчаком [30], ревматоїдним артритом [25], хворобою Бехчета [19], автоімунною спондилоартропатією [5], автоімунною тиреоїдитом [23] та ревматизмом [24]. Оскільки ми не знайшли в доступних наукових джерелах даних щодо зв'язку цього імунодефіциту з ANA-позитивним увеїтом, вважаємо дане повідомлення першим. Наразі відома асоціація автоімунного увеїту з первинними дефіцитами антитіл та білків системи комплементу, включаючи загальний варіабельний імунодефіцит та вибірково дефіцит IgA [6, 21], а також – з дефіцитом молекули CD8 [8] та X-зчепленою хронічною гранулематозною хворобою [4]. Результати спеціального спланованого дослідження Kubicka-Trzaska A. продемонстрували дефіцит молекул IgG у 11, а дефіцит тих чи інших білків системи комплементу – у 34 із 50 пацієнтів з ідіопатичним заднім увеїтом [13]. Spârchez M. зі спів. також повідомляли про зв'язок між первинними дефіцитами білків системи комплементу й антитіл різних класів та автоімунним увеїтом у людей [28].

Таким чином, пацієнтці І. було виставлено наступний клінічний діагноз: Первинний дефіцит

маннозозв'язуючого лектину (223 С/Т, 230 G/A, 239 A/G MBL-2), тотальна форма: автоімунний синдром у вигляді хронічного ANA-позитивного автоімунного увеїту та тиреоїдиту, асоційованих з реактивованою HHV-7-інфекцією як тригером автоімунного процесу, алергічний синдром (рецидивна атопічна кропив'янка, набряки Квінке, епізоди медикаментозної алергії) та інфекційний синдром (вперто рецидивні синупульмональні та урогенітальні бактеріальні інфекції).

Такий діагноз розкриває основні патогенетичні ланки розвитку ураження очей – (а) причинний імунodefіцит, що сприяє автомунітету через порушення механізмів підтримання імунної толерантності та втрату контролю над мікробним тригером (дефіцит маннозозв'язуючого лектину), (б) мікробний тригер, що спричинив зрив імунної толерантності до автоантигенів очей, наприклад, за механізмом молекулярної мімікрії (реактивована HHV-7-інфекція) та (в) клінічний наслідок – автоімунний увеїт (ANA 1:320+) та інші автоімунні, алергічні та інфекційні прояви імунodefіциту. Такий підхід поєднує в єдине ціле, на першій погляд, розрізнені імунозалежні синдроми, що розвинулися у пацієнтки протягом її онтогенезу, опосередковуючи системний погляд на стан її здоров'я. Це дозволяє призначити високоєфективне комплексне лікування, яке спрямовано не тільки на пригнічення автоімунного процесу, однак і на мікробний тригер та імунodefіцитну хворобу, що може дати швидший, виразніший і триваліший позитивний клінічний ефект. Так, було рекомендовано застосування імунобіологічного препарату ритуксимабу (моноклональні антитіла до молекули CD20) в дозі 500 мкг/кг/міс в/в краплинно у поєднанні з метотрексатом в дозі 15 мг/тиждень перорально для супресії автомунітету до автоантигенів очей [18]. З метою пригнічення репродуктивної активності HHV-7 призначили валіновий ефір ганцикловіру (валганцикловір) в дозі 450 мг двічі на добу перорально під контролем результатів ПЛР лейкоцитів крові. Дефіцит маннозозв'язуючого лектину лікували за допомогою замісної імунотерапії препаратом кріоконсервованої плазми крові людини сумісної групи в дозі 10 мл/кг маси тіла двічі на 1 місяць в/в краплинно під контролем сироваткової концентрації маннозозв'язуючого лектину [31]. Завдяки комплексному підходу вдалося досягнути повної і тривалої ремісії з боку автоімунного процесу в очах вже через 1 місяць після початку лікування. ДНК HHV-7 за даними ПЛР було усунено як з лейкоцитів крові, так і з змивів з очей вже через 2 місяці безперервного протівірусного лікування. Сироваткова концентрація маннозозв'язуючого лектину досягла мінімального нормального рівня (450 нг/мл) вже після двох перших інфузій препарату плазми крові. Окрім пригнічення проявів увеїту, комплексний підхід до лікування дозволив досягти успіхів в лікуванні автоімунного тиреоїдиту (пацієнтці відмінили замісну терапію L-тироксином зі збереженням стану еутиреозу), алергічного синдрому (жодного прояву алергії

протягом 6 місяців катamnестичного спостереження) та інфекційного синдрому (жодного задокументованого випадку бактеріальних інфекцій верхніх дихальних шляхів та урогенітального тракту попри прийом імуносупресивних ліків).

Дані цієї публікації розширюють сучасні уявлення про гетерогенність клінічних проявів первинного дефіциту маннозозв'язуючого лектину у людей та розкривають шляхи до вивчення нових потенційних патогенетичних механізмів формування автоімунних уражень при цій поширеній в популяції генетичній імунній дисфункції. Продемонстровано переваги мультидисциплінарного підходу до обстеження та лікування пацієнта з автоімунним увеїтом із необхідністю залучення офтальмолога, ревматолога, клінічного імунолога та інфекціоніста та створення робочої групи з різних медичних спеціалістів. Це дозволяє виставити повний діагноз, який охоплює весь клінічний фенотип хвороби, із зазначенням причинного імунodefіциту, потенційного тригера автомунітету та форми ураження очей. Завдяки цьому стає можливим призначити прогресивне комплексне лікування з адресним впливом на основні відомі патогенетичні ланки розвитку хвороби. Раніше ми повідомляли про випадок рецидивного токсоплазмозного хоріоретиніту у пацієнтки з первинним дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів, де вже було продемонстровано очевидну користь від зазначених мультидисциплінарного підходу і комплексної терапії [16].

Сучасне розуміння проблеми автоімунних захворювань людини вимагає поглибленого підходу до проведення діагностичного пошуку та терапевтичних втручань, що може істотно поліпшити результати клінічного ведення пацієнта як у найближчій, так і віддаленій перспективах.

Література

1. **Мальцев Д.В.** Дефіцит маннозозв'язувального білка // Український терапевтичний журнал. – 2015. – №1. – С. 80–89.
2. **Мальцев Д.В.** Клінічні випадки дефіциту маннозозв'язувального білка // Український медичний часопис. – 2015. – №2(106). – С. 122–127.
3. **Alstadhaug K.B., Kvarenes H.W., Prytz J., Vedeler C.** A case of relapsing-remitting facial palsy and ipsilateral brachial plexopathy caused by HSV-1 // *J. Clin. Virol.* – 2016. – Vol. 78. – P. 62–65.
4. **Angioi K., Terrada C., Locatelli A. et al.** Ocular Manifestations of X-linked Chronic Granulomatous Disease: About Two Atypical Case Reports // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2015. – Vol. 23(6). – P. 458–461.
5. **Aydin S.Z., Atagunduz P., Inanc N. et al.** Mannose binding lectin levels in spondyloarthropathies // *J. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 34(10). – P. 2075–2077.
6. **Carter S., Xie K., Knight D. et al.** Granulomatous Uveitis and Conjunctivitis Due to Common Variable Immune Deficiency: A Case Report // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2019. – Vol. 27(7). – P. 1124–1126.

7. **Dyachenko P., Dyachenko A., Smiianova O. et al.** Identification of human herpesvirus 7 in the cerebrospinal fluid of adult ukrainian with relapsing-remitting multiple sclerosis. A case study // *Wiad. Lek.* – 2018. – Vol. 71(8). – P. 1636–1638.
8. **Farhoudi A., Chavoshzadeh Z., Mir Saeid Ghazi B. et al.** Recurrent infections and bilateral uveitis in a patient with CD8 deficiency // *Iran. J. Allergy. Asthma Immunol.* – 2005. – Vol. 4(1). – P. 43–45.
9. **Foldager L., Köhler O., Steffensen R. et al.** Bipolar and panic disorders may be associated with hereditary defects in the innate immune system // *J. Affect Disord.* – 2014. – Vol. 164. – P. 148–154.
10. **Friborg J.T., Jarrett R.F., Koch A. et al.** Mannose-binding lectin genotypes and susceptibility to epstein-barr virus infection in infancy // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2010. – Vol. 17(9). – P. 1484–1487.
11. **Heiligenhaus A., Klotsche J., Niewerth M. et al.** Similarities in clinical course and outcome between juvenile idiopathic arthritis (JIA)-associated and ANA-positive idiopathic anterior uveitis: data from a population-based nationwide study in Germany // *Arthritis Res. Ther.* – 2020. – Vol. 22(1). – P. 81.
12. **Krichevskaja G.I., Katargina L.A.** Viral and non-viral infections in the etiopathogenesis of uveitis // *Vestn Oftalmol.* – 2020. – Vol. 136(1). – P. 124–129.
13. **Kubicka-Trzaska A.** Immunologic disturbances in patients with idiopathic posterior uveitis // *Klin. Oczna.* – 2000. – Vol. 102(4). – P. 253–258.
14. **Leite J.L., Bufalo N.E., Santos R.B. et al.** Herpesvirus type 7 infection may play an important role in individuals with a genetic profile of susceptibility to Graves' disease // *Eur. J. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 162(2). – P. 315–321.
15. **Maggi F., Pifferi M., Michelucci A. et al.** Torque teno virus viremia load size in patients with selected congenital defects of innate immunity // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2011. – Vol. 18(4). – P. 692–694.
16. **Maltsev D.V., Hurzhii O.O.** Toxoplasma chorioretinitis in primary myeloperoxidase MPO deficiency: A case report // *J. Ophthalmol. (Ukraine).* – 2019. – Vol. 4. – P. 75–81.
17. **Manuel O., Pascual M., Trendelenburg M., Meylan P.R.** Association between mannose-binding lectin deficiency and cytomegalovirus infection after kidney transplantation // *Transplantation.* – 2007. – Vol. 83(3). – P. 359–362.
18. **Miserochi E., Modorati G.** Rituximab for noninfectious uveitis // *Dev. Ophthalmol.* 2012. – Vol. 51. – P. 98–109.
19. **Mumcu G., Inanc N., Aydin S.Z. et al.** Association of salivary *S. mutans* colonisation and mannose-binding lectin deficiency with gender in Behçet's disease // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 2(53). – S32–36.
20. **Nora-Krukla Z., Chapenko S., Logina I. et al.** Human herpesvirus 6 and 7 reactivation and disease activity in multiple sclerosis // *Medicina (Kaunas).* – 2011. – Vol. 47(10). – P. 527–531.
21. **Pasquet F., Kodjikian L., Mura F. et al.** Uveitis and common variable immunodeficiency: data from the DEF-I study and literature review // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2012. – Vol. 20(3). P. 163–170.
22. **Pleyer U., Winterhalter S.** Diagnostic and therapeutic aspects of herpes virus associated uveitis // *Klin. Monbl. Augenheilkd.* – 2010. – Vol. 227(5). – P. 407–412.
23. **Potlukova E., Freiberger T., Limanova Z. et al.** Association between low levels of Mannan-binding lectin and markers of autoimmune thyroid disease in pregnancy // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8(12) – e81755.
24. **Ramasawmy R., Spina G.S., Fae K.C. et al.** Association of Mannose-Binding Lectin Gene Polymorphism but Not of Mannose-Binding Serine Protease 2 With Chronic Severe Aortic Regurgitation of Rheumatic Etiology // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2008. – Vol. 15(6). – P. 932–936.
25. **Saevarsdottir S., Vikingsdottir T., Vikingsson A. et al.** Low mannose binding lectin predicts poor prognosis in patients with early rheumatoid arthritis. A prospective study // *J. Rheumatol.* – 2001. – Vol. 28(4). – P. 728–734.
26. **Segat L., Crovella S., Comar M. et al.** MBL2 gene polymorphisms are correlated with high-risk human papillomavirus infection but not with human papillomavirus-related cervical cancer // *Hum. Immunol.* – 2009. – Vol. 70(6). – P. 436.
27. **Sève P., Kodjikian L., Adélaïde L., Jamilloux Y.** Uveitis in adults: What do rheumatologists need to know? // *Joint Bone Spine.* – 2015. – Vol. 82(5). – P. 308–314.
28. **Spârchez M., Lupan I., Delean D. et al.** Primary complement and antibody deficiencies in autoimmune rheumatologic diseases with juvenile onset: a prospective study at two centers // *Pediatr. Rheumatol. Online J.* – 2015. – Vol. 13. – P. 51.
29. **Tang Y.W., Cleavinger P.J., Li H. et al.** Analysis of candidate-host immunogenetic determinants in herpes simplex virus-associated Mollaret's meningitis // *Clin. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 30(1). – P. 176–178.
30. **Tanha N., Troelsen L., From Hermansen M.L. et al.** MBL2 gene variants coding for mannose-binding lectin deficiency are associated with increased risk of nephritis in Danish patients with systemic lupus erythematosus // *Lupus.* – 2014. – Vol. 23(11). – P. 1105–1111.
31. **Valdimarsson H.** Infusion of plasma-derived mannan-binding lectin (MBL) into MBL-deficient humans // *Biochem. Soc. Trans.* – 2003. – Vol. 31(4). – P. 768.
32. **Venâncio P., Brito M.J., Pereira G., Vieira J.P.** Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with positive serum antithyroid antibodies, IgM antibodies against mycoplasma pneumoniae and human herpesvirus 7 PCR in the CSF // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2014. – Vol. 33(8). – P. 882–883.

Автори засвідчують про відсутність конфлікту інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.

Поступила 05.06.2020

Аутоиммунный ANA-ассоциированный увеит на фоне реактивированной HHV-7-инфекции у пациента с первичным дефицитом маннозосвязывающего лектина

Мальцев Д.В., Гуржий А.А.

Институт экспериментальной и клинической медицины НМУ имени А.А. Богомольца, Киев (Украина)

Клиника Айлаз, Киев (Украина)

В статье приведено описание развития билатерального ANA-положительного аутоиммунного увеита у пациентки с первичным тотальным дефицитом маннозосвязывающего лектина при реактивации вируса герпеса 7 типа человека (HHV-7) из состояния персистенции в слюнных железах. Диагноз увеита был подтвержден на основании результатов офтальмологического осмотра, данных оптической когерентной томографии и определения титра антинуклеарных аутоантител в сыворотке крови (1: 320). Реактивацию HHV-7 из состояния персистенции верифицировали с помощью ПЦР лейкоцитов крови и смывов из глаз. Диагноз первичного дефицита маннозосвязывающего лектина выставили на основании результатов ELISA и специального генетического тестирования. Сывороточная концентрация маннозосвязывающего лектина была равна нулю, хотя все остальные изученные показатели иммунного статуса находились в пределах референтных величин. По результатам генетических тестов были идентифицированы три патологические замены нуклеотидов в гене MBL-2: 223 C/T, 230 G/A, 239 A/G, что указывало на генетическую природу выявленного иммунодефицита.

Полученные данные позволили назначить комплексное лечение с подавлением аутоиммунного процесса при помощи ритуксимаба и метотрексата, устранением ДНК HHV-7 из лейкоцитов крови и смывов с глаз путем применения валганцикловира и компенсацией первичного иммунодефицита заместительной иммунотерапией препаратом криоконсервированной плазмы крови, содержащей донорские молекулы маннозосвязывающего лектина. Такой разносторонний подход позволил не только быстро достичь полной ремиссии увеита, но и компенсировать другие аутоиммунные, аллергические и инфекционные проявления имеющегося иммунодефицита.

Данные этой публикации расширяют современные представления о гетерогенности клинических проявлений первичного дефицита маннозосвязывающего лектина у людей и открывают путь к изучению новых потенциальных патогенетических механизмов формирования аутоиммунных поражений при этой распространенной в популяции генетической иммунной дисфункции.

Ключевые слова: увеит, вирус герпеса 7 типа человека, дефицит маннозосвязывающего лектина