

УДК 617.723/.735-002-921:612.017.1:616-008:616-053.8

Рецидивна токсоплазмена інфекція очей у пацієнта з вибіркоким дефіцитом NKT-клітин та CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів, асоційованим з генетичним дефіцитом фолатного циклу

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

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

² Клініка Візіум
Київ (Україна)

Стаття є описанням клінічного випадку рецидиву токсоплазменного хоріоретиніту у пацієнта з клітинним імунodefіцитом.

Пацієнт К. 37 років звернувся зі скаргами на зниження гостроти зору та дискомфорт в лівому оці. В минулому переніс два епізоди гострого заднього увеїту без з'ясування етіології. Офтальмоскопія виявила рубець на сітківці правого ока і ознаки гострого вітриту та хоріоретиніту навколо рубця на сітківці лівого ока. Метод парних сироваток верифікував діагноз токсоплазмозу. Відзначався дефіцит CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів та NKT-клітин. Виключили причини вторинної імуносупресії. Панель "Первинні імунodefіцити" з секвенуванням 400 генів не виявила патології. Персистуюча гіпергомоцистеїнемія зумовила виконання тесту на генетичний дефіцит фолатного циклу. Виявлено MTHFR A1298C в гетерозиготному та MTRR A66G в гомозиготному стані, з чим пов'язали клітинний імунodefіцит з врахуванням даних щодо імуносупресії і опортуністичних інфекцій при генетичному дефіциті фолатного циклу.

Призначили спіраміцин 3 млн МО перорально тричі на добу 14 діб (для пригнічення токсоплазми), рекомбінантний альфа2b-інтерферон людини 3 млн МО в/м через день №15, oxodihydroacridinylacetate 2 мл в/м через день №15, чергуючи з інтерфероном (для компенсації дефіциту NKT та CD8+ Т-лімфоцитів), перибульбарні ін'єкції бетаметазону №3. Зростання гостроти зору відмічалось на 8 день, а відновлення функції лівого ока – наприкінці місяця терапії. Три місячні курси альфа2b-інтерферону для компенсації клітинного імунodefіциту протягом наступних 2 років попередили рецидиви токсоплазмозу.

Ключові слова:

токсоплазменний хоріоретиніт, вітрит, імунodefіцит, імунотерапія

Вступ. Клінічне ведення офтальмологічних пацієнтів з важкими рецидивними ураженнями очей, викликаних опортуністичними інфекційними агентами, є складним завданням, оскільки потребує тісної співпраці спеціалістів різного профілю для ідентифікації інфекційного чинника, раціональної оцінки імунного статусу, пошуку причини імуносупресії та проведення комплексної терапії, яка включала б не тільки заходи для пригнічення мікробу, однак – і компенсації імунної дисфункції, що призвела до його реактивації з латентного або персистуючого стану в організмі людини.

Toxoplasma gondii є типовим опортуністичним агентом, який, зазнаючи реактивації переважно в імуноскомпрометованих осіб з первинними або вторинними імунodefіцитами, може бути причиною важких уражень очей у людей. Як вказують Fabiani S. зі спів. в нещодавньому систематичному огляді, присвяченому проблеми очного токсоплазмозу у людей, серопозитивними до токсоплазми є щонайменше 30% представників сучасної популяції, і саме в цій когорті

можуть розвиватися важкі ураження очного яблука у разі реактивації паразиту в умовах імуносупресії [12]. Згідно з даними останнього систематичного огляду Kalogeropoulos D. зі спів. токсоплазма, незважаючи на деяке зменшення поширеності в сучасній популяції протягом останнього десятиріччя, все ще залишається однією з основних причин розвитку гострого заднього увеїту у людей зі зниженим імунітетом, що проявляється у вигляді вітриту та хоріоретиніту [14]. Випадки важкої токсоплазменної інфекції очей описані здебільшого у пацієнтів зі СНІДом ВІЛ-етіології [11, 35] та злякисними новоутвореннями [28], а також – у осіб з первинними імунodefіцитами [13], тому оцінка імунного статусу є важливим компонентом раціонального діагностичного пошуку при клінічно маніфестному токсоплазмозі у людей. Повідомлення про реактивацію токсоплазми в імунокomпетентному організмі є рідкісними [26].

В даній науковій публікації представлено опис клінічного випадку рецидиву токсоплазменного хоріоретиніту при клітинному імунodefіциті і наочно продемонстровано важливість оцінки імунного статусу та підбору адресної імунотерапії для усунення ознак імуносупресії при токсоплазмозі.

Етичні аспекти. Пацієнт підписав поінформовану згоду щодо участі у дослідженні та обробки персональної інформації. Дана робота проведена відповідно до вимог Хельсінської декларації з прав людини.

Описання клінічного випадку

Пацієнт К. віком 37 років звернувся за медичною допомогою до офтальмолога зі скаргами на зниження гостроти зору та відчуття дискомфорту в лівому оці. З анамнезу хвороби встановлено, що він в минулому переніс щонайменше два епізоди гострого заднього увеїту без з'ясування причини запалення та, відповідно, призначення етіотропної медикаментозної терапії. Для лікування попередніх епізодів хоріоретиніту, зі слів хворого, використовувалась неспецифічна кортикостероїдна протизапальна терапія у вигляді периокулярних ін'єкцій та інстиляцій очних крапель.

При офтальмологічному огляді виявлена гострота зору правого ока пацієнта К. на рівні 20/20 за Snellen chart. При біомікроскопічному огляді та офтальмоскопії не було ідентифіковано жодних ознак активного запалення в правому оці. Офтальмоскопічна картина правого ока: диск зорового нерву (ДЗН) блідо-рожевого кольору з чіткими межами. Макулярний рефлекс збережений, сітківка в макулярній зоні патологічно не змінена. Парамакулярно з темпороназальної сторони відмічається вогнище білого кольору з чіткими пігментованими краями, розміром 0,1 ДД. Скловидне тіло над вогнищем патологічно не змінено.

Гострота зору лівого ока на момент звернення становила 20/100 за Snellen chart. При біомікроскопічному дослідженні лівого ока було відмічено прозору вологу передньої камери, без клітинних домішок і фібринозного випоту. Фотореакція була збережена в повному об'ємі. При офтальмоскопічному дослідженні лівого ока було відмічено клітинну запальну реакцію скловидного тіла, плаваючі конгломерати запальних клітин (рис. 1 – див. 1 стор обкладинки).

Як видно на рис. 1, перипапілярно були виявлені ретинальні вогнища білого кольору з чіткими пігментованими краями загальною площею 7-8 ДД. Перипапілярно під зазначеними вогнищами, дотично до них відзначається вогнище білого кольору з розмитими краями і посиленою клітинною інфільтрацією над зоною вогнища. На сітківці навколо вогнища спостерігалися білі периваскулярні муфти. Інтерпретація даних офтальмоскопії здійснювалася відповідно до нещодавньої роботи Stokkermans T.J., Havens S.J., присвяченої токсоплазменному ретинохоріоїдиту у людей [36].

Для пошуку причини гострого хоріоретиніту, який, зважаючи на застарілі хоріоретинальні рубці в обох очах, мав рецидивний перебіг, проведено ПЛР

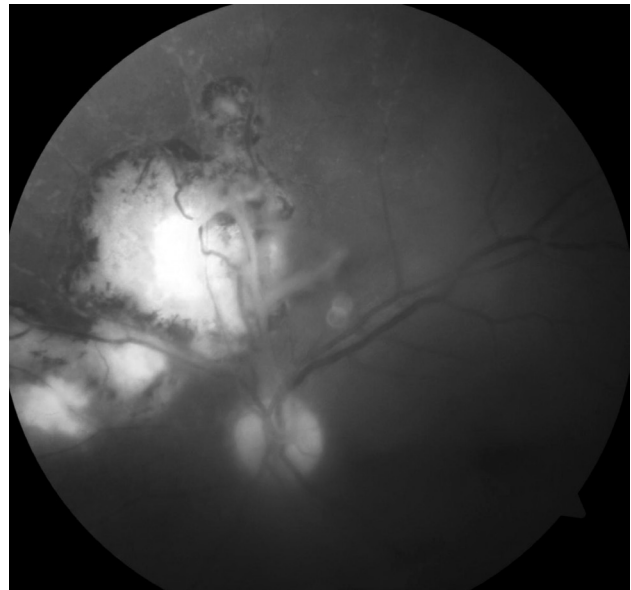


Рис. 1. Офтальмоскопічна картина лівого ока пацієнта К на момент звернення; деталі очного дна під флером (зумовлений клітинною реакцією скловидного тіла, яка зменшує чіткість візуалізації деталей очного дна), клітинна реакція склоподібного тіла (3+).

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 B, C, D і G, T. gondii, Borrelia burg., Chlamydia pneum., Mycoplasma pneum. в лабораторії нейробіохімії Інституту нейрохірургії імені А.П. Ромоданова НАМН України. Всі результати ПЛР тестування були негативними. Паралельно визначали сироваткові концентрації специфічних IgM та IgG до зазначених вище мікробних агентів в сироватці крові пацієнта в тій самій лабораторії. За рахунок серологічних досліджень ідентифіковано підвищену сироваткову концентрацію специфічних IgG до T. gondii (324 МО/мл при нормі (N) <10 МО/мл) та CMV (84 МО/мл при N<10 МО/мл), однак не до інших збудників. Втім, порівняння отриманих результатів з аналогічними даними, що були отримані за 3 місяці до даної консультації під час попереднього загострення болю в оці, показали більш, ніж чотириохватне зростання сироваткової концентрації специфічних сироваткових IgG саме до T. gondii (63 МО/мл) та майже однаковий рівень специфічних IgG до CMV в сироватці крові (76 МО/мл). Отже, використовуючи метод парних сироваток, вдалося підтвердити саме токсоплазменну, а не цитомегаловірусну етіологію гострого хоріоретиніту лівого ока у пацієнта К.

Як зазначають Zhang K. зі спів. у систематичному огляді, присвяченому сучасній діагностиці токсоплазмозу, основним діагностичним підходом при цій поширеній паразитарній інвазії є саме серологічні тести, зокрема – ідентифікація специфічних IgM або вірогідного приросту титру специфічних IgG за короткий проміжок часу, що вказує на реактивацію мікро-

організму [41]. Результати епідеміологічного дослідження Chan Y. зі спів. під назвою National Serosurvey продемонстрували інформативність мультиплексного серологічного підходу до діагностики паразитарних інвазій у людей, включаючи токсоплазмоз [8]. Дані порівняльного клінічного дослідження, проведеного Borges H.D.S. з спів., засвідчують інформативність визначення специфічних антитіл різних класів і субкласів до токсоплазми як в сироватці крові, так і в молозиві в акушерській практиці [7]. Значущість серологічних тестів при токсоплазмозі підкреслюють результати нещодавнього контрольованого клінічного дослідження Vabekir A. зі спів., де показана кореляція між рівнем серопозитивності до токсоплазми і виразністю лабораторних ознак уражень печінки при неалкогольному стеатогепатозі [5].

Оскільки токсоплазменна інфекція викликана опортуністичним збудником, який зазнає реактивації із латентного або персистуючого стану переважно в умовах імуносупресії, доцільною була оцінка імунного статусу для пошуку причинового імунодефіциту, тим більше, що в даному випадку були підстави вважати виявлений токсоплазменний хоріоретиніт рецидивним процесом, зважаючи на наявність старих хоріоретинальних рубців в правому та лівому оці.

Комплексне імунологічне обстеження пацієнта К., окрім загального аналізу крові, включало вивчення субпопуляційного складу лімфоцитів з використанням лазерної проточної цитофлуориметрії (цитофлуориметр Epics XI, США) і методу непрямой імунофлуоресценції з моноклональними антитілами до CD-маркерів з однією, двома або трьома мітками (CD3+ (N = 54–83%), CD3+CD4+ (N = 26–58%), CD3+CD8+ (N = 21–35%), CD3—CD19+ (N = 5–14%), CD3—CD16+CD56+ (N = 5–15%), CD3+CD16+CD56+ (N = 3–8%) з розрахунком імунорегуляторного індексу (N = 1,2 – 2,3) (реактиви Beckman Coulter, США).

Протокол проточної цитофлуориметрії для вивчення субпопуляційного складу лімфоцитів крові за поверхневими CD-маркерами на апараті Epics XI наведений на рис. 2.

Функціональну активність Т-лімфоцитів оцінювали за реакцією бласттрансформації Т-лімфоцитів з конканаваліном А (N = 1,2 – 1,68 опт. од.). Фагоцитоз оцінювали за даними латекс-тесту з визначенням фагоцитарного індексу (N = 1,5–3,0 умовних одиниць), а також – за активністю ферментів мієлопероксидази (імуноферментний аналіз, ІФА, або ELISA N = 18–23 умовних одиниць) і НАДФ-оксидази нейтрофілів (тест з нітросинім тетразолієм, або НСТ-тест, спонтанна активність N = 80–125 оптичних одиниць, індукована активність N = 150–380 оптичних одиниць). Сироваткові концентрації імуноглобулінів основних класів визначали за результатами твердофазного ІФА (Вектор-БЕСТ, РФ; N IgM = 0,8–1,6 г/л, N IgA = 0,6–2,5 г/л, N IgG = 6,0–15,0 г/л). Концентрацію мінорних класів імуноглобулінів IgE (N = 30–100 МО/мл), IgD (N > 13

МО/мл) та субкласів IgG (N IgG1 = 280–1120 мг/дл, N IgG2 = 30–630 мг/дл, N IgG3 = 40–250 мг/дл, N IgG4 = 11–620 мг/дл) у сироватці крові вимірювали за допомогою твердофазного ІФА (ВекторБЕСТ, РФ; MDI Limbach Berlin GmbH, Німеччина).

Результати загального аналізу крові вказували на абсолютний лімфо- і моноцитоз та відносну нейтропенію при нормальному рівні ШОЕ. За результатами проведених імунологічних обстежень встановлено, що всі досліджені лабораторні показники імунного статусу перебували в межах референтних величин, окрім кількості CD3+CD16+CD56+ лімфоцитів (природних кілерних Т-лімфоцитів, НКТ-клітин) та CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів в крові, які виявилися майже вдвічі меншими за нижню межу норми (1,4%; 0,02 x 10⁹/л та 12%; 0,08 x 10⁹/л відповідно). Ми вибірково повторили імунологічні дослідження для уникнення діагностичної помилки та отримали подібні результати (1,3%; 0,04 x 10⁹/л та 13%; 0,09 x 10⁹/л відповідно).

Отже, було ідентифіковано вибірковий дефіцит НКТ-клітин та CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів. Ці дані узгоджувалися з сучасними уявленнями щодо механізмів імунного нагляду за токсоплазмою в організмі людини, згідно з якими саме субпопуляціям кілерних лімфоцитів з цитотоксичними властивостями відводиться ключова роль в реалізації ефекторної імунної відповіді на зазначений опортуністичний мікроорганізм [9]. Результати щонайменше трьох нещодавніх систематичних оглядів клінічних досліджень, присвячених імунному захисті при токсоплазмозі у людей, засвідчують принципову важливість як CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів, так і НКТ-клітин в контролі над латентною токсоплазмою в організмі людини [16, 30, 31]. Було очевидно, що саме дефіцит НКТ-клітин та CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів і був найбільш ймовірною причиною критичного ослаблення імунного нагляду за ендогенною токсоплазмою і розвитку гострого хоріоретиніту, викликаного цим збудником.

Однак залишалося відкритим питання щодо походження зазначеного клітинного імунодефіциту у пацієнта К. При ретельному збиранні анамнезу та додатковому дообстеженні нами не виявлено очевидних причин вторинної імуносупресії, включаючи ВІЛ-інфекцію, ендокринопатії, зловживання новоутворення, хвороби крові та прийом імуносупресивних ліків. Слід було виключити первинний імунодефіцит, що міг включати в свій лабораторний фенотип дефіцит НКТ-клітин та CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів. Для цього в Німеччині (Centogene, Росток) пацієнту проведено генетичне обстеження під назвою панель “Первинні імунодефіцити”, яке включало дослідження нуклеотидного складу 208 генів, пов’язаних з відомими первинними імунодефіцитами людини. Однак нами були отримані негативні результати зазначеного генетичного тестування. Тому для пошуку альтернативних причин клітинного імунодефіциту нами були проаналізовані всі доступні біохімічні дослідження,

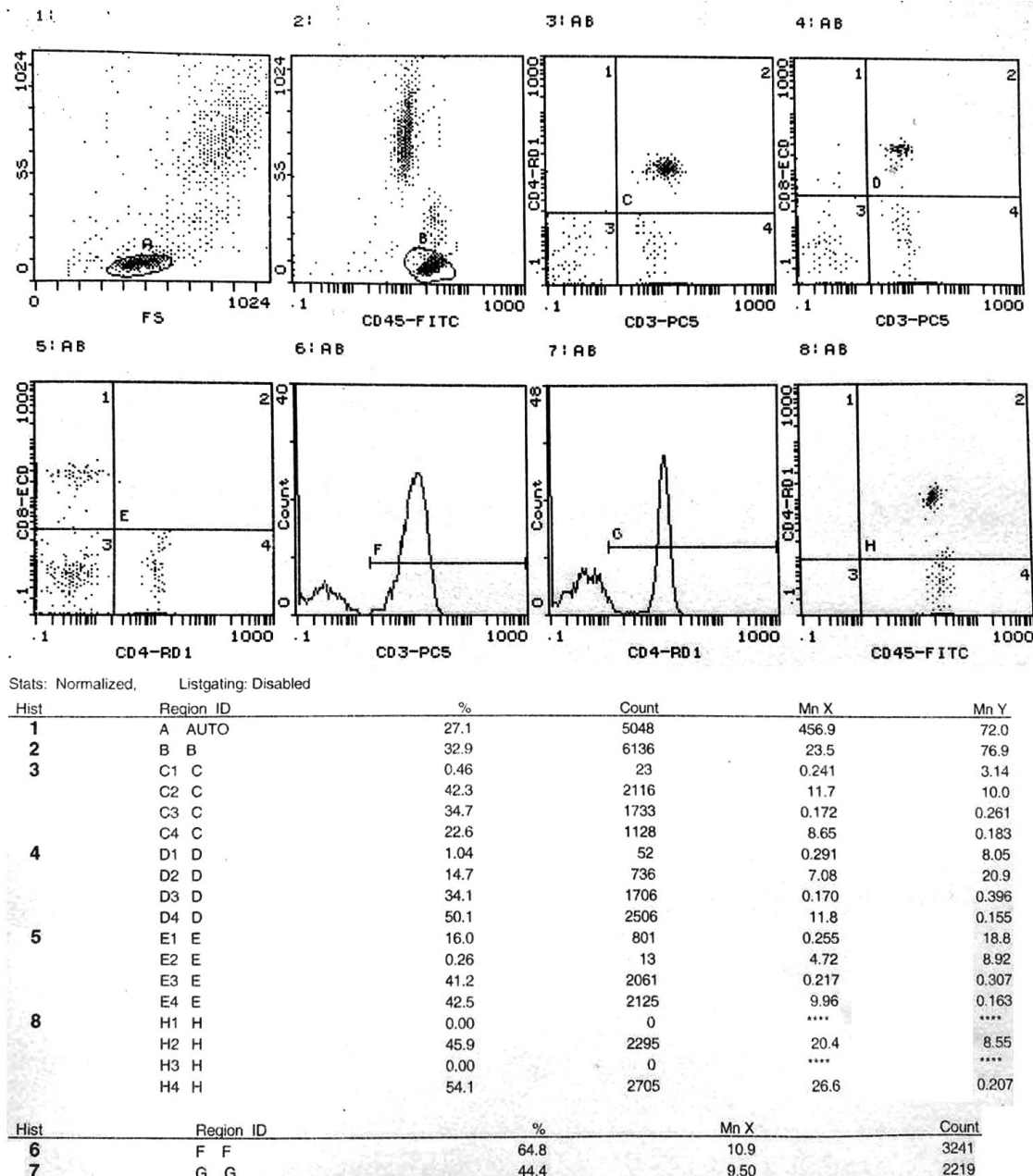


Рис. 2. Протокол проточної лазерної цитофлуориметрії для вивчення субпопуляційного складу лімфоцитів крові за CD-маркерами на апараті Epics XI в Інституті експериментальної та клінічної медицини (NDI ЕКМ).

які проходив пацієнт протягом життя. В результаті такого аналізу вдалося виявити характерний патологічний лабораторний феномен, який відзначався у результатах багатьох досліджень пацієнта К., а саме – гіпергомоцистеїнемію, тобто патологічне підвищення сироваткової концентрації гомоцистеїну. Так, сироваткова концентрація гомоцистеїну у пацієнта К. коливалася від 11,6 мкмоль/л до 19,1 мкмоль/л (N = менше 8 мкмоль/л). Ці дані вказували на можливий генетичний дефіцит фолатного циклу, оскільки гіпергомоцистеїнемія є характерною лабораторною ознакою саме цього генетичного розладу [18, 42].

У зв'язку з цим пацієнту К. було проведено спеціальне генетичне тестування для пошуку патологічних поліморфних замін нуклеотидів в генах ензимів циклу фолієвої кислоти, а саме – MTHFR C677T (rs1801133), MTHFR A1298C (rs1801131), MTRR A66G (rs1801394) і MTR A2756G (rs1805087), яке здійснено у відділі нейробіохімії Інституту нейрохірургії імені А.П. Ромоданова НАМН України. В результаті такого генетичного тестування було ідентифіковано дві патогенні поліморфні заміни нуклеотидів в генах ензимів циклу фолієвої кислоти – MTHFR A1298C в гетерозиготному

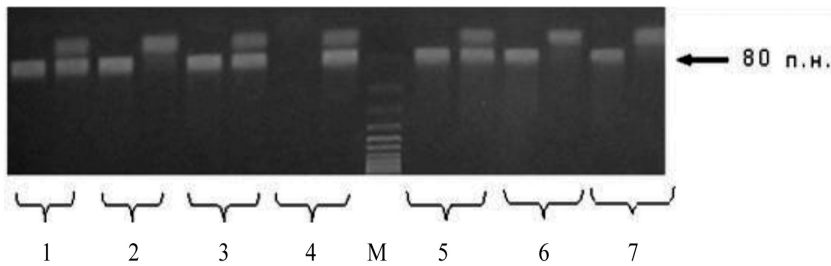


Рис. 3. Електроферограма продуктів алейспецифічної ПЛР поліморфізму A1298C гену MTHFR. Пара доріжок 2,6,7 – генотип AA; пара доріжок 1,3,5 – генотип AC; пара доріжок 4- генотип CC, M- маркер 100 пари нуклеотидів (п.н.) (горизонтальний електрофорез в 2% агарозному гелі)

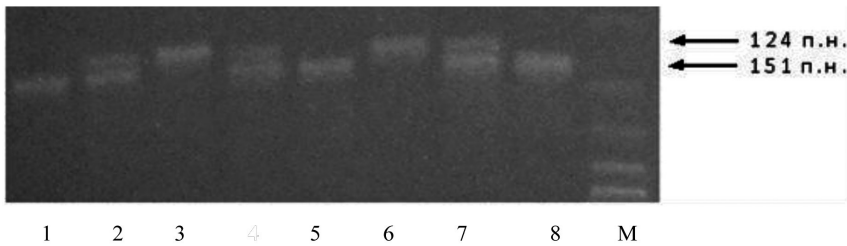


Рис. 4. Електроферограма продуктів рестрикційного аналізу поліморфізму A66G гену MTRR. Доріжки 3,6 -генотип AA; доріжки 2,4,7- генотип AG; доріжки 1,5,8- генотип GG, M - маркер 100 п.н. (горизонтальний електрофорез в 2% агарозному гелі).

та MTRR A66G в гомозиготному стані, що пояснювало стан персистуючої гіпергомоцистеїнемії та підтвержувало наявність генетичного дефіциту фолатного циклу у пацієнта К. Протоколи ПЛР з рестрикцією для ідентифікації патогенних поліморфних замін нуклеотидів в генах MTHFR і MTRR наведені на рис. 3 і 4.

В експериментальних і клінічних дослідженнях вже повідомляли про різноманітні порушення імунного статусу в пацієнтів як з верифікованим генетичним дефіцитом фолатного циклу, так і дефіцитом фолієвої кислоти. Зокрема, van der Weyden M. B. зі спів. встановили пригнічення метаболізму лімфоцитів при фолатному дефіциті, що включає порушення деоксинуклеотидного метаболізму і тимідилатного циклу [38]. Partearroyo T. зі спів. показали, що дисбаланс фолієвої кислоти й вітаміну B12, типові для фенотипу генетичного дефіциту фолатного циклу, порушують функціонування NK-клітин, активність В-лімфоцитів та індукують лімфопроліферацію [29]. Courtemanche C. зі спів. продемонстрували, що фолатний дефіцит приводить до пригнічення проліферації первинних CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів [10]. Abe I. зі спів. показали, що дефіцит фолієвої кислоти призводить до зменшення кількості NK-клітин, Т-лімфоцитів і В-клітин, але не базофілів і гранулоцитів [4]. Troen A. M. зі спів. встановили, що неметаболізована фолієва кислота у сироватці крові, що відзначається при генетичному дефіциті фолатного циклу, спричиняє пригнічення цитотоксичності NK-клітин у жінок у постменопаузальний період [37]. Відповідно до цього, Bhatnagar N. зі спів. описали панцитопенію при важкому фолатному дефіциті [6].

Раніше також повідомляли про розвиток важких опортуністичних інфекцій внаслідок дефіцит кілерних клітин у пацієнтів з генетичним дефіцитом фолатного циклу. Зокрема, доповіли про клінічний випадок важкого попереково-крижового мієліту HSV-2-етіології у пацієнта з вибіркоким дефіцитом NK-клітин, асоційо-

ваним з генетичним дефіцитом фолатного циклу [3]. В контрольованому клінічному дослідженні у дітей з розладами спектру аутизму описаний специфічний імунodefіцит, що включає дефіцит NK-, NKT-клітин, CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів, мієлопероксидази фагоцитів та дисімуноглобулінемію, асоційований з патологічними поліморфними замінами нуклеотидів в генах ензимів циклу фолієвої кислоти [21]. При цьому в іншому контрольованому клінічному дослідженні продемонстровано, що внаслідок зазначеного імунodefіциту у дітей формується специфічний мікробний спектр, що включає ряд опортуністичних та умовно патогенних інфекційних агентів. Зокрема, TTV відзначався в 87%, HHV-7 – 79%, HHV-6 – 68%, EBV – 59%, Streptococcus pyogenes – 46%, Candida albicans – 41%, Borrelia – 34%, Mycoplasma pneumoniae – 27%, Chlamydia pneumoniae – 26%, Yersinia enterocolitica – 23%, а Toxoplasma gondii – 19% випадків [2].

Всі ці дані дозволили нам вважати, що причиною дефіциту NKT-клітин та CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів у пацієнта К. був виявлений генетичний дефіцит фолатного циклу. Завдяки проведеному діагностичному пошуку вдалося виставити такий клінічний діагноз пацієнту К.:

Генетичний дефіцит фолатного циклу (MTHFR A1298C hetero, MTRR A66G homo): гіпергомоцистеїнемія: вибірковий дефіцит NKT-клітин та CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів: рецидивний токсоплазменний хоріоретиніт, стадія загострення.

Клінічний діагноз, що відображав найбільш ймовірний сценарій патологічних подій у пацієнта К. з очевидними причинно-наслідковими зв'язками між виявленими лабораторними і клінічними феноменами, дозволив призначити таке лікування:

1) Спіраміцин в дозі 3 млн МО перорально тричі на добу 14 діб поспіль (для пригнічення токсоплазми).

2) Рекombінантний альфа2b-інтерферон людини в дозі 3 млн МО в/м через день на ніч №15 (для ком-

пенсації дефіциту NKT-клітин та CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів) згідно з результатами клінічних досліджень Yamagiwa S. зі спів. [39] та Okumura A. зі спів. [27].

3) Oxodihydroacridinylacetate sodium (індуктор синтезу ендогенних інтерферонів) 2 мл в/м через день на ніч №15, чергуючи з інтерфероном (для компенсації дефіциту NKT-клітин та CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів) згідно з результатами відповідного клінічного дослідження [1].

4) Місцеві перибульбарні ін'єкції бетаметазону 4 мг/мл 1,0 мл на добу №3 щоденно (для усунення локального запалення у лівому оці).

Отже, пацієнт К. приймав комплексне лікування, спрямоване не тільки на пригнічення токсоплазми (спіраміцин), однак – і на компенсацію клітинного імунодефіциту (альфа2b-інтерферон та індуктор інтерферогенезу), з яким, найімовірніше, були пов'язані як поточна реактивація паразиту, так і рецидиви токсоплазменної інвазії в минулому. Вибір препарату рекомбінантного альфа2b-інтерферону людини був зумовлений не тільки результатами контрольованих клінічних досліджень, які вказують на здатність цього імунотерапевтичного агента нормалізувати раніше знижену кількість NKT-клітин та CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів в імуноскомпрометованих пацієнтів з активними інтрацелюлярними інфекціями [27, 39], однак і даними нещодавнього систематичного огляду клінічних досліджень в царині імунології токсоплазмозу, в якому переконливо продемонстровано, що саме інтерферон-залежні механізми імуномодуляції є ключовими у контролі клітинного імунітету, з яким пов'язаний імунний нагляд за латентною токсоплазмою в організмі людини [34].

На тлі такого лікування перші ознаки покращання гостроти зору відзначалися на 8 добу, а повне відновлення зору в лівому оці було досягнуто наприкінці місяця комбінованої терапії. Після проведення зазначеного курсу лікування при офтальмологічному огляді через 1 міс офтальмоскопічно відзначалося відсутність запальної клітинної реакції скловидного тіла і мало місце формування фібринозних ущільнених тяжів скловидного тіла в зоні хоріоретинальних вогнищ. По краях хоріоретинальних вогнищ спостерігалося посилення пігментації, вогнище з попередньо розмитими краями стало чітко окресленим з поодинокими пігментними відкладеннями. При повторному імунологічному дослідженні встановлено факт нормалізації кількості NKT-клітин та CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів в периферичній крові пацієнта, що вказувало на компенсацію причинного імунодефіциту і дозволяло сподіватися на відновлення імунного нагляду за ендогенною токсоплазмою.

В подальшому пацієнт перебував на диспансерному огляді у офтальмолога та клінічного імунолога протягом двох років з отриманням трьох додаткових місячних курсів імунотерапії за допомогою препарату

рекомбінантного альфа2b-інтерферону людини в дозі 3 млн МО в/м через день №15 для компенсації дефіциту NKT-клітин та CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів, що повторно відзначався при імунологічних дослідженнях. Ми вважаємо, що саме за рахунок такої стратегії профілактичної адресної імунотерапії клітинного імунодефіциту вдалося уникнути подальших рецидивів токсоплазменної інфекції очей. Сироваткова концентрація специфічних IgG до *T. gondii* за цей час зменшилася майже в 7 разів (47 МО/мл при $N < 10$ МО/мл) і досягла рівня чотирьохкратного перевищення верхньої межі референтних значень, що відповідає уявленням щодо імунної пам'яті на латентний патоген, що не зазнає реактивації протягом тривалого часу.

Обговорення

Даний клінічний випадок наочно демонструє очевидну користь від тісного співробітництва між офтальмологами та клінічними імунологами при веденні імуноскомпрометованих пацієнтів з рецидивними опортуністичними інфекціями очей. Спеціальні імунологічні та генетичні дослідження не тільки дозволяють виявити стан імуносупресії, що сприяє реактивації ендогенного опортуністичного інфекційного агента зі стану латентності або персистенції, однак і відкриває шлях для призначення адресної імунотерапії, яка за рахунок компенсації причинного імунодефіциту покращує результати застосування протимікробних ліків і дозволяє попереджати важкі рецидиви реактивованої опортуністичної інфекції в майбутньому.

Раніше ми вже повідомляли про інші клінічні випадки успішної колаборації між офтальмологами та клінічними імунологами при веденні пацієнтів зі скомпрометованою імунною системою та пов'язаними з цим імунозалежними ураженнями очей. Зокрема, доповідали про рецидивний токсоплазменний хоріоретиніт у молодій пацієнтки з первинним дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів і користь від застосування препарату рекомбінантного гамма-інтерферону людини в якості засобу базисної імунотерапії фагоцитарного порушення [23]. Також описали випадок HHV-7-індукованого ANA-позитивного аутоімунного увеїту у особи з первинним дефіцитом маннозозв'язуючого лектину і ефективність застосування препарату кріоконсервованої плазми крові людини для компенсації причинної імунної дисфункції [22]. В іншому випадку первинний дефіцит маннозозв'язуючого лектину був асоційований з невпинно рецидивним і резистентним до рекомендованих противірусних ліків herpes zoster ophthalmicus, і тільки призначення базисної імунотерапії дефіциту системи комплементу препаратом кріоконсервованої плазми крові людини дозволило досягнути стійкої ремісії опортуністичної вірусної інфекції [20].

Ми провели аналіз наукових публікацій з електронної бази даних PubMed на предмет інших повідомлень щодо важких випадків реактивації токсоплазменної

інфекції при первинних імунodefіцитах у людей. Зокрема, про реактивацію токсоплазми повідомляли при загальному варіабельному імунodefіциті [33], синдромі Луї-Барр [13], X-зчепленому гіпер-IgM-синдромі [19], T-клітинному імунodefіциті, зумовленому порушенням трансмембранного потоку кальцію [17], гіпоморфній мутації гену CD40-ліганду [40], синдромі Гуда [32], синдромі 2 типу активованої PI3-кінази дельта [15] та WHIM (акронім, що позначає (w)arts, (h) urogammaglobulinemia, (i)nfections, (m)yelokathexis) [24]. Втім, також відомі первинні імунodefіцити, що парадоксально знижують ризик реактивації токсоплазми або сповільнюють перебіг хвороби. Зокрема, Meyer L. зі спів. встановили, що делеція delta32 гену хемокіну CCR5 зменшує темп прогресування токсоплазмозу у ВІЛ-інфікованих осіб [25], однак протективні ефекти первинних імунodefіцитів при токсоплазменній інвазії є скоріше виключенням з правил, ніж характерним клінічним феноменом.

Цим клінічним повідомленням ми розширюємо спектр наукових публікацій щодо важких опортуністичних інфекцій очей у пацієнтів з первинними мінорними імунodefіцитами та ще раз засвідчуємо очевидну користь від проведення раціонально спланованих імунологічних досліджень та адресної імунотерапії в таких випадках.

Висновки

Пацієнти з рецидивними ураженнями очей, викликаними опортуністичними інфекціями, включаючи токсоплазмоз, мають проходити імунологічні обстеження для пошуку причин реактивації латентного опортуністичного агента та проходити не тільки протимікробну терапію, однак й імунотерапевтичні втручання, спрямовані на корекцію імунного статусу, що дозволяє не лише зупинити гострий епізод інфекції, однак і здійснити профілактику подальших загострень.

Література

1. Мальцев Д.В. Нові відкриття у механізмах інтерферон-залежного контролю над латентними альфа-герпесвірусами у сенсорних гангліях і досвід застосування індуктора інтерферону Оверину для відновлення такого контролю // Чоловіче здоров'я, гендерна та психосоматична медицина. – 2018. – № 2. – С. 19–32.
2. Мальцев Д.В. Результати вивчення мікробного спектру у дітей з розладами спектру аутизму, асоційованими з генетичним дефіцитом фолатного циклу // Чоловіче здоров'я, гендерна та психосоматична медицина. – 2021. – № 2. – С. 26–39.
3. Мальцев Д.В., Горбенко В.Ю. Клінічний випадок попереково-крижового мієліту HSV2-етіології у пацієнта з вибіркоким дефіцитом природних кілерів // Укр. неврол. журнал. – 2018. – №2. – С.74–80.
4. Abe I., Shirato K., Hashizume Y. Folate-deficiency induced cell-specific changes in the distribution of lymphocytes and granulocytes in rats // Environ Health Prev. Med. – 2013. – Vol. 18(1). – P. 78–84.
5. Babekir A., Mostafa S., Minor R.C. et al. The Association of Toxoplasma gondii IgG and Liver Injury in US Adults // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2022. – Vol. 19(12). – P. 7515.
6. Bhatnagar N., Wechalekar A., McNamara C. Pancytopenia due to severe folate deficiency // Intern. Med. J. – 2012. – Vol. 42(9). – P. 1063–1064.
7. Borges H.D.S., Oliveira-Scussel A.C.M., Oliveira Â.M.M. et al. Comparative Detection of Immunoglobulin Isotypes and Subclasses against Toxoplasma gondii Soluble Antigen in Serum and Colostrum Samples from Puerperal Women // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2022. – Vol. 19(13). – P. 7953.
8. Chan Y., Martin D., Mace K.E. et al. Multiplex Serology for Measurement of IgG Antibodies Against Eleven Infectious Diseases in a National Serosurvey: Haiti 2014-2015 // Front Public Health. – 2022. – Vol. 10. – P. 897013.
9. Combe C.L., Curiel T.J., Moretto M.M., Khan I.A. NK cells help to induce CD8(+)-T-cell immunity against Toxoplasma gondii in the absence of CD4(+) T cells // Infect. Immun. – 2005. – Vol. 73(8). – P. 4913–4921.
10. Courtemanche C., Elson-Schwab I., Mashiyama S.T. Folate deficiency inhibits the proliferation of primary human CD8+ T lymphocytes in vitro // J. Immunol. – 2004. – Vol. 173(5). – P. 3186–3192.
11. de-la-Torre A., Gómez-Marín J. Disease of the Year 2019: Ocular Toxoplasmosis in HIV-infected Patients // Ocul. Immunol. Inflamm. – 2020. – Vol. 28(7). – P. 1031–1039.
12. Fabiani S., Caroselli C., Menchini M. et al. Ocular toxoplasmosis, an overview focusing on clinical aspects // Acta Trop. – 2022. – Vol. 225. – P. 106180.
13. Gioia L.V., Bonsall D., Moffett K., Leys M. et al. Bilateral maculopathy in a patient with ataxia telangiectasia // J AAPOS. – 2016. – Vol. 20(1). – P. 85–88.
14. Kalogeropoulos D., Sakkas H., Mohammed B. et al. Ocular toxoplasmosis: a review of the current diagnostic and therapeutic approaches // Int Ophthalmol. – 2022. – Vol. 42(1). – P. 295–321.
15. Karanovic D., Michelow I.C., Hayward A.R. et al. Disseminated and Congenital Toxoplasmosis in a Mother and Child With Activated PI3-Kinase delta Syndrome Type 2 (APDS2): Case Report and a Literature Review of Toxoplasma Infections in Primary Immunodeficiencies // Front Immunol. – 2019. – Vol. 10. – P. 77.
16. Khan I.A., Moretto M. Immune responses to Toxoplasma gondii // Curr. Opin. Immunol. – 2022. – Vol. 77. – P. 102226.
17. Le Deist F., Hivroz C., Partiseti M. et al. A primary T-cell immunodeficiency associated with defective transmembrane calcium influx // Blood. – 1995. – Vol. 85(4). – P. 1053–1062.
18. Li W.X., Cheng F., Zhang A.J. et al. Folate Deficiency and Gene Polymorphisms of MTHFR, MTR and MTRR Elevate the Hyperhomocysteinemia Risk // Clin. Lab. – 2017. – Vol. 63(3). – P. 523–533.
19. Liu X., Zhou K., Yu D. et al. A delayed diagnosis of X-linked hyper IgM syndrome complicated with toxoplasmic encephalitis in a child: A case report and literature review // Medicine (Baltimore). – 2017. – Vol. 96(49). – e8989.
20. Maltsev D.V. A case of persistent recurrent herpes zoster ophthalmicus in a patient with primary mannose binding lectin deficiency // J. Ophthalmol. (Ukraine). – 2021. – Vol. 6 (503). – P. 64–68.

21. **Maltsev D.V.** Features of folate cycle disorders in children with ASD // *Bangladesh Journal of Medical Science*. – 2020. – Vol. 19(4). – P. 737–742.
22. **Maltsev D.V., Hurzhii O.O.** ANA-associated uveitis in the presence of reactivated HHV-7 infection in a patient with MBL deficiency // *J. Ophthalmol. (Ukraine)*. – 2020. – Vol. 6 (497). – P. 64–69.
23. **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.
24. **McDermott D.H., Heusinkveld L.E., Zein W.M. et al.** Case Report: Ocular toxoplasmosis in a WHIM syndrome immunodeficiency patient // *F1000Res*. – 2019. – Vol. 8. – P. 2.
25. **Meyer L., Magierowska M., Hubert J.B. et al.** CCR5 delta32 deletion and reduced risk of toxoplasmosis in persons infected with human immunodeficiency virus type 1. The SEROCO-HEMOCO-SEROGEST Study Groups // *J. Infect. Dis.* – 1999. – Vol. 180(3). – P. 920–924.
26. **Nelwan E.J., Shakinah S., Clarissa G. et al.** Rare cardiac complication of toxoplasmosis in immunocompetent host // *DCases*. – 2022. – Vol. 29. – e01533.
27. **Okumura A., Ishikawa T., Maeno T. et al.** Changes in natural killer T cells subsets during therapy in type C hepatitis and hepatocellular carcinoma // *Hepatol. Res.* – 2005. – Vol. 32(4). – P. 213–217.
28. **Parasram M., Arevalo-Perez J.** Cerebral toxoplasmosis in a patient with multiple myeloma // *Surg. Neurol. Int.* – 2022. – Vol. 13. – P. 191.
29. **Partearroyo T., Úbeda N., Montero A.** Vitamin B(12) and folic acid imbalance modifies NK cytotoxicity, lymphocytes B and lymphoproliferation in aged rats // *Nutrients*. – 2013. – Vol. 5(12). – P. 4836–4848.
30. **Sana M., Rashid M., Rashid I. et al.** Immune response against toxoplasmosis-some recent updates RH: Toxoplasma gondii immune response // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2022. – Vol. 36. – P. 3946320221078436.
31. **Sasai M., Yamamoto M.** Anti-Toxoplasma host defense systems and the parasitic counterdefense mechanisms // *Parasitol Int.* – 2022. – Vol. 89. – P. 102593.
32. **Sasson S.C., Davies S., Chan R. et al.** Cerebral toxoplasmosis in a patient with myasthenia gravis and thymoma with immunodeficiency/Good's syndrome: a case report // *BMC Infect Dis.* – 2016. – Vol. 16(1). – P. 457.
33. **Shachor J., Shneyour A., Radnay J. et al.** Toxoplasmosis in a patient with common variable immunodeficiency // *Am. J. Med. Sci.* – 1984. – Vol. 287(3). – P. 36–38.
34. **Skariah S., Sultan A.A., Mordue D.G.** IFN-induced cell-autonomous immune mechanisms in the control of intracellular protozoa // *Parasitol. Res.* – 2022. – Vol. 121(6). – P. 1559–1571.
35. **Srivastava S., Kundu A., Sivakumar H. et al.** A case of Toxoplasma gondii and Strongyloides stercoralis coinfection in an immunocompromised patient // *Infect. Disord. Drug Targets*. – 2022 Feb 18. Online ahead of print.
36. **Stokkermans T.J., Havens S.J.** Toxoplasma Retinochoroiditis // 2022 Mar 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 29630234.
37. **Troen A.M., Mitchell B., Sorensen B.** Unmetabolized folic acid in plasma is associated with reduced natural killer cell cytotoxicity among postmenopausal women // *J. Nutr.* – 2006. – Vol. 136(1). – P. 189–194.
38. **Van der Weyden M.B., Hayman R.J. et al.** Folate-deficient human lymphoblasts: changes in deoxynucleotide metabolism and thymidylate cycle activities // *Eur. J. Haematol.* – 1991. – Vol. 47(2). – P. 109–114.
39. **Yamagiwa S., Matsuda Y., Ichida T. et al.** Sustained response to interferon-alpha plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C is closely associated with increased dynamism of intrahepatic natural killer and natural killer T cells // *Hepatol. Res.* – 2008. – Vol. 38(7). – P. 664–672.
40. **Yong P.F., Post F.A., Gilmour K.C. et al.** Cerebral toxoplasmosis in a middle-aged man as first presentation of primary immunodeficiency due to a hypomorphic mutation in the CD40 ligand gene // *J. Clin. Pathol.* – 2008. – Vol. 61(11). – P. 1220–1222.
41. **Zhang K., Lin G., Han Y., Li J.** Serological diagnosis of toxoplasmosis and standardization // *Clin. Chim. Acta.* – 2016. – Vol. 461. – P. 83–89.
42. **Zhang L., Yuan X.F., Li Q. et al.** Correlation between Serum Homocysteine Level, MTHFR Gene Polymorphism and Patients with Hematological Diseases Complicated with Coronary Heart Disease // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* – 2022. – Vol. 30(1). – P. 305–309.

Відомості про авторів та розкриття інформації

Автор-кореспондент: Мальцев Д.В., email: dmaltsev@ukr.net

Декларація про конфлікт інтересів: Автори за-свідчують про відсутність конфлікту інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису..

Надійшла 19.05.2022

Рецидивирующая токсоплазменная инфекция глаз у пациента с выборочным дефицитом NKT-клеток и CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов, ассоциированным с генетическим дефицитом фолатного цикла

Мальцев Д.В., Гуржий О.О.

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

Клиника Визиум (Киев, Украина)

Статья является описанием клинического случая рецидива токсоплазменного хориоретинита у пациента с клеточным иммунодефицитом. Пациент К. 37 лет обратился с жалобами на понижение остроты зрения и дискомфорт в левом глазу. В прошлом перенес два эпизода острого заднего увеита без выяснения этиологии. Офтальмоскопия обнаружила рубец на сетчатке правого глаза и признаки острого парута и хориоретинита вокруг рубца на сетчатке левого глаза. Метод парных сывороток верифицировал диагноз токсоплазмоза. Отмечался дефицит CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов и NKT-клеток. Исключили причины вторичной иммуносупрессии. Панель "Первоначальные иммунодефициты" с секвенированием 400 генов не выявила патологии. Персистирующая гипергомоцистеинемия обусловила выполнение теста генетический дефицит

фолатного цикла. Выявлен MTHFR A1298C в гетерозиготном и MTRR A66G в гомозиготном состоянии, с чем связали клеточный иммунодефицит с учетом данных иммуносупрессии и оппортунистических инфекций при генетическом дефиците фолатного цикла. Назначили спирамицин 3 млн МЕ перорально трижды в сутки 14 суток (для угнетения токсоплазмы), рекомбинантный альфа2b-интерферон человека 3 млн МЕ в/м через день №15, oxodihydroacridinylacetate 2 мл в/м через день №15, чередуя с интерфероном дефицита NKT и CD8+ (Т-лимфоцитов), перибульбарные инъекции бетаметазона №3. Рост остроты зрения отмечался на 8 день, а восстановление функции левого глаза – в конце месяца терапии. Три месячных курса альфа2b-интерферона для компенсации клеточного иммунодефицита в течение следующих 2 лет предотвратили рецидивы токсоплазмоза.

Ключевые слова: токсоплазменный хориоретинит, витрит, иммунодефицит, иммунотерапия