

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ГЕРПЕТИЧЕСКОГО ЭНЦЕФАЛИТА. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

А.С. Левина^{1,2}, О.В. Голева², А.А. Вильниц², Р.А. Иванова^{2,3}, Е.Н. Суспицын^{1,4},
Н.В. Скрипченко^{1,2}, Е.Н. Имянитов^{1,4}, Е.Ю. Скрипченко^{1,2}

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Санкт-Петербург, Россия

²Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени
академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

⁴Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург,
Россия

The role of genetic factors in the development of herpetic encephalitis. A case from practice

A.S. Levina^{1,2}, O.V. Goleva², A.A. Vilnits², R.A. Ivanova^{2,3}, E.N. Suspitsin^{1,4}, N.V. Skripchenko^{1,2}, E.N. Imyanitov^{1,4},
E.Yu. Skripchenko^{1,2}

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

²Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

³First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

⁴Science Research Institute of Oncology named after N.N. Petrov, Saint-Petersburg, Russia

Введение

Прогресс знаний в области иммунологии, молекулярной биологии, генетики в последние годы позволяет выявлять генетические основы предрасположенности к тем или иным инфекционным заболеваниям, расшифровывать механизмы развития тяжелых и осложненных форм [1].

Вирус простого герпеса является наиболее частым возбудителем энцефалита в человеческой популяции, летальность при котором достигает 5–28%, а стойкий неврологический дефицит в исходе заболевания отмечается у 9–13% пациентов [2]. Известно, что вирусом простого герпеса инфицировано подавляющее большинство населения земного шара, однако частота тяжелой формы герпетической инфекции, такой как энцефалит, не превышает 1,2 на 100 тыс. населения [3]. Принято считать, что тяжелые формы герпес-вирусных инфекций развиваются на фоне какого-либо дефекта иммунологической защиты организма. К настоящему времени в мире известно более 150 форм иммунодефицитов, свыше 120 генных дефектов; идентифицировано более 4500 мутаций [4]. В литературе описаны несколько врожденных дефектов иммунной системы, значительно повышающих риск развития энцефалита и ассоциированных с герпес-вирусами аутоиммунных заболеваний головного мозга [1, 5, 6]. К генетическим факторам риска герпетического энцефалита относят мутации в генах, кодирующих белки UNC-93B1, TLR-3, IFN γ -R, TRIF, TRAF3, TBK1 [3, 7–10]. Причем, как

правило, у больных с вышеуказанными дефектами не отмечается количественных и качественных лабораторных изменений клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Диагноз подтверждается выявлением соответствующей мутации у больных с типичной клинической картиной.

Toll-like рецепторы (TLR) относятся к паттерн-распознающим рецепторам, ответственным за распознавание иммунной системой чужеродных агентов. Эти рецепторы представлены на различных клетках иммунной системы (моноцитах, дендритных клетках, лейкоцитах и др.), а также на многих клетках организма (фибробластах, эндотелии, эпителии, кардиомиоцитах и др.). Активация TLR приводит к вовлечению в иммунный ответ этих клеток. На сегодняшний день у человека выявлено 10 типов TLR. Каждый из TLR распознает определенный набор микробных продуктов. TLR3 распознает двухцепочечную РНК и играет ключевую роль в противовирусной защите, инициируя сигнальный путь, приводящий к продукции интерферонов и провоспалительных цитокинов [11]. TLR3-зависимая индукция ИФН- α/β или ИФН- λ является критической для защиты центральной нервной системы против вируса простого герпеса [10]. TLR3-сигнальный путь включает целый ряд молекул (TLR3, UNC93B1, TRIF, TRAF3, and TBK1), дефект генов которых ассоциирован с риском развития герпетического энцефалита [7]. По результатам исследования Н.К. Lim, дефект гена TLR3 выявляли у 6 (5%) из 120 пациентов, перенесших

герпетический энцефалит [8], а в работе M. Sironi мутация в гене TLR3 выявлена у 2 из 11 пациентов с вирусным энцефалитом [12].

UNC93B1 — ген, который кодирует белок, регулирующий функцию Toll-подобных рецепторов. Этот белок является внутренним мембранным белком, который находится в эндоплазматическом ретикулуме и, взаимодействуя с TLR3, TLR7 и TLR9, участвует в осуществлении функции этих рецепторов внутри клетки [13, 14]. Все Toll-like рецепторы имеют TIR-домены (toll-interleukin-1 receptor), посредством которых через молекулы адаптерных протеинов инициируется сигнальный каскад, приводящий к развитию специфического клеточного иммунного ответа. Одним из таких адаптерных протеинов является TRIF или TICAM1 (TIR-domain-containing protein-inducing IFN- β /TIR-domain-containing adaptor molecule-1) [8, 15]. Белки TRAF (TNF receptor-associated factor) участвуют в передаче сигнала от рецептора фактора некроза опухоли (TNF), являясь основными медиаторами клеточной активации. TRAF3 (фактор-3, связывающий рецептор фактора некроза опухолей) является частью сигнального пути, активирующего продукцию интерферона и других цитокинов [9].

TBK1 (*TANK Binding Kinase 1* или *Serine/threonine-protein kinase 1*) — энзим, играющий центральную роль во врожденном иммунитете, служит интегратором множества сигналов, индуцированных взаимодействием Toll-like рецепторов с патогенами, а также модулирует уровень ИФН. После активации Toll-like рецепторов TBK1, связываясь с фактором TRAF3 и TANK (TRAF, ассоциированный с NF- κ B активатором), фосфорилирует интерферон-регуляторные факторы, которые, в свою очередь, запускают транскрипционную активность генов провоспалительных цитокинов, включая гены ИФН- α и ИФН- β [10, 16].

Интерферон является одним из ключевых цитокинов иммунной системы и представляет собой семейство протеинов, которое на основании характеристик специфичного рецепторного аппарата, разделено на три типа: I тип — ИФН- α/β , II тип — ИФН- γ и III тип — ИФН- λ [18]. Продукция ИФН- γ специфична для активированных клеток иммунной системы: Т-хелперы 1 типа, цитотоксические лимфоциты, натуральные киллеры и антиген-презентирующие клетки [17].

Для генерации функционального рецептора ИФН- γ нужны два компонента, один из которых кодируется в 6-й хромосоме, а другой — в 21-й хромосоме. После взаимодействия ИФН- с клеточными рецепторами происходит поглощение интерферона клеткой. Гамма-интерферон стимулирует микробицидную функцию моноцитов и макрофагов, усиливает синтез HLA-антигенов клетками, что приводит к ускорению процессов распозна-

вания и переработки антигенов, активирует естественные киллеры, Т- и В-лимфоциты, антителогенез, адгезию лейкоцитов и моноцитов, фагоцитоз, внеклеточную и внутриклеточную виروцидность лейкоцитов, усиливает экспрессию Fc-рецепторов на моноцитах/макрофагах и связывание ими антител [17, 18]. Дефекты рецепторов гамма-интерферона выявлены у больных тяжелыми формами туберкулеза, сальмонеллеза и вирусных инфекций (герпес, парагрипп) [19].

Цель исследования — представить клинический пример развития герпетического энцефалита у ребенка с диагностированной мутацией в гене, кодирующем TLR3.

Материалы и методы

Проведен анализ истории развития и болезни девочки, перенесшей герпетический энцефалит в возрасте 3 месяцев.

Этиологическая диагностика проводилась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием наборов для ПЦР-диагностики производства Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора (г. Москва) для определения ДНК вируса простого герпеса (ВПГ), вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса герпеса 6-го типа (ВГЧ-6), энтеровируса и парвовируса В19 в крови и cerebrospinalной жидкости. Выявление антител IgM и IgG класса к герпес-вирусам проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на аппарате открытого типа «Lasurit» фирмы «Dynex Technologies Inc.» (США). Для определения степени avidности IgG антител также использовался метод ИФА с использованием коммерческих наборов производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Результат выражали расчетным значением индекса avidности антител (ИА) согласно инструкции фирмы изготовителя тест-системы. Иммуноблот (ИБ) проводился на основе метода Вестерн-блот на автоматическом аппарате «AUTOBLOTT 3000» фирмы «MedTec, Inc.» (США). Выявляли специфические IgM и IgG антитела к электрофоретически разделенным антигенам полного экстракта ВЭБ в сыворотке крови («anti-EBV Westernblot IgM, IgG», Euroimmun AG, Германия).

Молекулярно-генетическое исследование (высокопроизводительное мультигенное секвенирование) осуществлялось на приборе MiSeq (Illumina, США). Таргетное обогащение по последовательностям 302 генов, связанных с развитием первичных иммунодефицитов, проводилось посредством набора SeqCapEZ System (Roche). Среднее покрытие

составило 70-90X, а глубина прочтения была достаточной в 98,8% исследованных регионов.

Биоинформатическая обработка данных включала следующие этапы:

а) конвертация нуклеотид-специфических флуоресцентных сигналов в буквенный формат (FASTQ);

б) выравнивание прочтений относительно референсного генома;

в) поиск вариантов (variant calling);

г) аннотация вариантов с помощью программы ANNOVAR (www.openbioinformatics.org/annovar/);

д) приоритизация (фильтрация) данных. При отборе потенциально патогенных вариантов учитывались следующие параметры: качество секвенирования, тип мутации, популяционная частота варианта в доступных базах данных (не более 3%), наличие сведений о патогенности в литературе или базах данных, а также данные *in silico* предиктивных программ (Polyphen-2, SIFT, MutationTaster и т.д.).

Клинический случай

Девочка родилась 20 июня от 1-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, с 2 эпизодами гриппоподобного состояния у матери в 1-м и 3-м триместрах. Роды на 41-й неделе, преэклампсия умеренной степени, маловодие, стимуляция в родах в связи со слабостью родовой деятельности. Родилась с массой 3420 г. В связи с развитием интранатальной гипоксии, асфиксии проводилась вспомогательная искусственная вентиляция легких — 30 с (отсутствие крика и нерегулярное дыхание при рождении). Кефалогематома правой теменной области (без признаков костных повреждений), при нейросонографии выявлены признаки вентрикулодилатации. Плацента с признаками преждевременного старения (множество кальцинатов). Привита вакциной BCG-м. Выписана из родильного дома на 4-й день жизни. Грудное вскармливание до 1 месяца. До 3 месяцев психомоторное и физическое развитие по возрасту. Аллергических реакций не отмечалось. Из семейного анамнеза — случай смерти от менингита в грудном возрасте (брат бабушки по материнской линии).

Анамнез болезни: с 26 сентября отмечались явления ринофарингита, ЛОР-врачом исключен отит, получала симптоматические средства. С 9 октября лихорадка до 39°C, катаральный синдром не выражен. 10 октября лихорадка сохранялась, купировалась антипиретиками, вне лихорадки, со слов матери, поведение было адекватным, аппетит не нарушался, рвоты не было. Направлена в стационар, где при осмотре была исключена ЛОР-патология, но от госпитализации родители отказались. 11 октября сохранялась лихорадка, девочка

стала более вялой, сонливой, госпитализирована в нефрологическое отделение с диагнозом: инфекция мочевыводящих путей в связи с выявленной лейкоцитурией в анализе мочи, проведенном амбулаторно. На отделении ребенок был вялым, стала хуже фиксировать взгляд, реагировать на окружающее, отмечались эпизоды напряжения и подергивания в ручках. 12 октября с 5 часов утра — периодические тонические подергивания в левой ручке, эпизоды нарушения сознания. В 07.45. ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где на фоне температуры 38°C сохранялись многократные эпизоды нарушения сознания с поворотом головы и глаз вправо, напряжением конечностей, сопровождавшиеся выраженной вегетативной реакцией. С диагностической целью проведена спинномозговая пункция, получен прозрачный ликвор, цитоз 315/3, смешанного характера с преобладанием нейтрофилов, белок 0,4 г/л, глюкоза 3,69 ммоль/л. Проведена магнитно-резонансная томография головного мозга — выявлены изменения в лобно-теменных областях больше справа, расцененные как проявления демиелинизации и/или ишемии. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) выявлены изменения биоэлектрической активности головного мозга, эпиактивность в правых лобно-центральных отведениях. В ОРИТ начата терапия цефтриаксоном 75 мг/кг/сут; конвулексом из расчета 10 мг/кг/сут, преднизолоном, лазиксом.

В крайне тяжелом состоянии переведена в Детский научно-клинический центр инфекционных болезней. При поступлении кожные покровы бледные с сероватым оттенком. Сознание на уровне 9–10 баллов по шкале комы Глазго, постоянные эпилептиформные приступы: подергивания вначале в левой руке, затем в ноге, сопровождающиеся поворотом головы влево, затем подергивания в правой ноге, эпизоды непрерывно повторялись без восстановления между ними сознания. Большой родничок 1,5×1,5 см, пульсация не фиксировалась. Зрачки узкие со сниженной реакцией на свет. Лицо без явной асимметрии. Тонус D>S, глубокие рефлексы высокие S>D, двусторонний спонтанный симптом Бабинского. Церебральные проявления на момент поступления были расценены как эпилептический статус на фоне отека головного мозга у ребенка с острым менингоэнцефалитом. Учитывая особенности клинико-anamnestических данных, предполагалась либо активация врожденной инфекции, либо развитие острого вирусного менингоэнцефалита. С поступления ребенок переведен на ИВЛ, была начата этиопатогенетическая терапия: ацикловир 20 мг/кг 3 раза/сут; метипред 10 мг/кг, иммунокорригирующая (октагам № 3), конвулекс из расчета 30 мг/кг/сут, виферон 150 000 Ед 2 раза в день, диакарб, антиоксидантная терапия (витамин B6, цитофла-

вин). Течение заболевания осложнилось развитием тромбоза верхней полой вены слева, вентилятор-ассоциированной пневмонией, реактивным экссудативным плевритом. Учитывая особенности течения заболевания, ребенку проводились курсы массивной антибактериальной, антифунгальной терапии, гепаринотерапия. На фоне лечения отмечалась постепенная стабилизация состояния. 23 октября ребенок был экстубирован, 3 ноября переведен из ОРИТ в отделение нейроинфекций, где терапия была продолжена.

Некоторые данные лабораторных и инструментальных исследований представлены в таблице 1. Такие показатели биохимического анализа крови, как АлТ, АсТ, креатинин, мочевины оставались в норме на протяжении заболевания.

Этиология вирусного энцефалита подтверждена выделением ДНК ВПГ из цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) от 12.10. В крови ДНК ВПГ не выявлена. Анализ ПЦР на другие вирусы (ВЭБ, ВГЧ-6, ЦМВ, энтеровирус и парвовирус В19) при исследовании крови и ЦСЖ дал отрицательный результат. Были выявлены высокоавидные IgG антитела к ВПГ и IgG антитела к капсидному антигену (VCA) ВЭБ.

При повторном исследовании крови от 18.11. методом ПЦР на герпес-вирусы, энтеровирус и парвовирус В19 снова получен отрицательный результат. Исследование крови методом ИФА на антитела класса IgM и IgG к ЦМВ, ВЭБ и ВПГ дало прежний результат — высокоавидные антитела IgG к ВПГ и капсидному антигену ВЭБ.

При проведении иммуноблота выявлен положительный отклик IgG антител только к специфическому гликопротеину ВПГ первого типа (gG-1). Также выявлены антитела класса IgG к капсидному антигену ВЭБ, которые были подтверждены в иммуноблоте как положительные отклики IgG антител в области специфического белка p19. Учитывая возраст ребенка, выявление высокоавидных IgG к ВПГ и ВЭБ расценено как носительство материнских антител. Результаты этиологической диагностики ребенка в острый период заболевания представлены в таблице 2.

Параллельно была обследована мать 23 лет (табл. 3). В крови были обнаружены IgG антитела к ВПГ 1 типа, а также к капсидному (VCA) и ядерному (NA) вирусам, подтверждая давнее инфицирование. ПЦР крови на ВЭБ и ВПГ отрицательная. При проведении иммуноблота у матери была до-

Таблица 1

Данные лабораторных и инструментальных исследований

Показатель	12.10.	22.10	11.11	18.11.
<i>Клинический анализ крови</i>				
Гемоглобин (г/л)	114	100	96	110
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	4,1	3,8	3,6	4,2
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	399	170	315	450
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	8,5	15,4	12,8	9,9
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	13	13	1	3
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	60	40	38	21
Лимфоциты (%)	23	34	44	61
Моноциты (%)	4	8	13	7
Эозинофилы (%)	0	5	4	8
СОЭ (мм/ч)	5	27	35	27
<i>Биохимический анализ крови</i>				
Общий белок (г/л)	59	36	53	
Альбумин (г/л)	39	22	31	
С-реактивный белок (мг/л)	12,2	75	1,0	
Прокальцитониновый тест (нг/мл)	0,05	<0,5		
Вальпроевая кислота (мкг/мл)я			96	

Нейросонография от 19.11. В динамике имеет место медленное нарастание размеров передних рогов боковых желудочков, вероятнее всего, за счет атрофии. Размеры третьего желудочка увеличились на 1 мм. Эхоархитектоника паренхимы височных долей изменена. В динамике наблюдается расширение борозд мозга (Сильвиева борозда) за счет атрофии. Сохраняется гиперэхогенный очаг в проекции правого таламуса.

Электрэнцефалография от 03.11. Изменения свидетельствуют о наличии эпилептиформной активности в лобно-височных отделах мозга с двух сторон в виде регистрации одиночных острых волн с частотой 8–10 пароксизмов в 60 мин. Онтогенетическое формирование ритмов соответствует возрасту (частота доминирующего ритма — 3 Гц при должной 3–4 Гц).

Таблица 2

Результаты этиологической диагностики в острый период заболевания

Вирус/ методы	ИФА		Авидность IgG, (ИФА)	ПЦР	Иммуноблот
	IgM	IgG			
ВПП 1,2	Отриц.	Полож.	Высокоавидные ИА>60%	Полож. (ЦСЖ)	Полож. к ВПП-1 (слабый отклик gG-1)
ВЭБ	Отриц.	Полож. (VCA)	—	Отриц. (кровь)	Полож. p 19

Таблица 3

Результаты обследования матери на вирус простого герпеса и ВЭБ

Вирус/ методы	ИФА		Авидность IgG, (ИФА)	ПЦР	Иммуноблот
	IgM	IgG			
ВПП 1,2	Отриц.	Полож.	—	Отриц.	Полож. gG-1, gC-1 ВПП-1
ВЭБ	Отриц.	Полож. (NA, VCA)	—	Отриц.	Полож. EBNA-1 (p 79); EA-D (p 43, p 45); VCA (p 40, 41,42); p 33, p 22

полнительно отмечена положительная реактивность IgG антител в области ранних белков ВЭБ (EA-D (p 43, p 45)), указывающих на периоды реактивации ВЭБ.

По совокупности анамнестических и лабораторных данных у ребенка диагностирована первичная приобретенная инфекция, вызванная герпесом простого 1 типа в форме менингоэнцефалита.

Ребенок выписан 20.11. на 55-й день болезни в удовлетворительном состоянии по соматическому статусу. Не лихорадил. Кожа, слизистые обычных окрасок, чистые, тоны сердца ясные, дыхание проводилось во все отделы без хрипов, живот мягкий, печень выступала 2,5 см из-под реберной дуги, селезенка не пальпировалась, стул без патологических примесей, диурез адекватный. В неврологическом статусе: большой родничок выполнен, пульсация отчетливая; зрительное, слуховое сосредоточение удовлетворительное, непостоянно расходящееся косоглазие за счет OS, сглаженность правой носогубной складки. На фоне умеренной мышечной гипотонии тонус выше в левых конечностях, гиперрефлексия. В вертикальном положении голову удерживает плохо, на животе защитные рефлексы положительные, опора снижена, гиперрефлексия выше справа, менингеальные симптомы отрицательные. Сохраняется положительный рефлекс Моро.

При дальнейшем наблюдении у ребенка диагностировано грубое органическое поражение головного мозга (кистозно-атрофические изменения больших полушарий, смешанная замести-

тельная гидроцефалия), спастический тетрапарез, симптоматическая эпилепсия.

При обследовании через 6 месяцев сохранялась судорожная активность (на ЭЭГ выраженная эпилептическая активность), продолжался подбор противосудорожной терапии. Методом ИФА в крови выявлены низкоавидные (37%) антитела класса IgG к ВПП, IgM — отрицательный результат. Антитела к ВЭБ не определялись в крови, так же, как и ДНК ВЭБ методом ПЦР. Данные результаты подтверждают перенесенную инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса.

Учитывая тяжесть заболевания, неблагоприятное течение, с целью исключения первичного иммунодефицита ребенку проведено молекулярно-генетическое исследование — мультигенное таргетное секвенирование, в результате которого выявлен редкий вариант TLR3 (toll-like receptor 3) — c.889C>G (p.Leu297Val; rs35311343). Мутации в этом гене ассоциированы с риском развития энцефалита, вызываемого вирусом простого герпеса. Было показано, что рецидивы энцефалита возникают у пациентов с дефектом TLR3 значительно чаще, чем обычно [1, 7, 12]. Данные о функциональной значимости выявленного варианта отсутствуют, однако in silico предиктивные программы (PolyPhen2, SIFT, MutationTaster) расценивают его как патогенный. В сочетании с анамнезом (перенесенный менингоэнцефалит, вызванный вирусом простого герпеса) полученные данные с высокой вероятностью свидетельствуют о наличии моногенной генетической предрасположенности к герпетическому энцефалиту.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение указывает на то, что одной из причин неблагоприятного течения энцефалитов у детей может быть наличие генетической предрасположенности к данному заболеванию, своевременная диагностика которых в современных условиях не только возможна, но и необходима. Развитие молекулярной генетики в настоящее время позволяет не только расширить представление о влиянии генетических особенностей на функциональное состояние иммунной системы и характер течения инфекционных процессов в организме, но и помочь определять риск развития тех или иных жизнеугрожающих и инвалидизирующих осложнений, определять пути персонифицированной профилактики и лечения инфекционных болезней.

Работа поддержана грантом РФФ 15–15–00079.

Литература

1. Суспицын, Е.Н. Генетика предрасположенности к инфекционным заболеваниям / Е.Н. Суспицын [и др.] // Журнал инфектологии. — 2017. — Т. 9, № 1. — С. 40–47.
2. James, SH. Antiviral therapy for herpesvirus central nervous system infections: neonatal herpes simplex virus infection, herpes simplex encephalitis, and congenital cytomegalovirus infection / SH James, DW Kimberlin, RJ Whitley // Antiviral Res. — 2009. — V. 83. — P. 207–213.
3. Scheld W, Whitley RJ, Marra CM. Infections of the CNS. Philadelphia. Fourth Edition: Wolters Kluwer Health, 2014. 928 p.
4. Латышева, Е.А. Первичные иммунодефициты: состояние проблемы на сегодняшний день. ЖМФ-центры в России / Е. А. Латышева // Вопр. совр. пед. — 2013. — Т. 12, № 6. — С. 73–77.
5. Скрипченко, Е.Ю. Генетические аспекты рассеянного склероза / Е.Ю. Скрипченко [и др.] // Научно-практический журнал «Нейрохирургия и неврология детского возраста». — 2017. — №1 (51). — С. 12–18.
6. Железникова, Г.Ф. Герпес-вирусы и рассеянный склероз / Герпес-вирусы и рассеянный склероз // Г.Ф. Железникова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2016. — Т. 116, № 9. — С. 133–143.
7. Lim, HK. TLR3 deficiency in herpes simplex encephalitis: high allelic heterogeneity and recurrence risk. / HK Lim, M Seppänen, T Hautala [et al.] // Neurology. — 2014. — V. 83(21). — P. 1888–97.
8. Sancho-Shimizu, V. Herpes simplex encephalitis in children with autosomal recessive and dominant TRIF deficiency / Sancho-Shimizu V, Perez de Diego R, Lorenzo L. [et al.] // J Clin Invest. — 2011. — V. 121(12). — P. 4889–4902.
9. P rez de Diego, R. Human TRAF3 adaptor molecule deficiency leads to impaired Toll-like receptor 3 response and susceptibility to herpes simplex encephalitis / R. P rez de Diego, V. Sancho-Shimizu, L. Lorenzo [et al.] // Immunity. — 2010. — V. 33(3). — P. 400–11.
10. Herman, M, Ciancanelli M, Ou YH, et al. Heterozygous TBK1 mutations impair TLR3 immunity and underlie herpes simplex encephalitis of childhood / M. Herman, M. Ciancanelli, Y.H. Ou [et al.] // J Exp Med. — 2012. — V. 209(9). — P. 1567–82.
11. Ковальчук, Л.В. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе инфекционных заболеваний человека / Л.В. Ковальчук [и др.] // Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». — 2012. — № 2. — С. 147–153.
12. Sironi M. TLR3 mutations in adult patients with Herpes Simplex virus and Varicella Zoster virus encephalitis / M. Sironi, A.M. Peri, R. Cagliani [et al.] // J Infect Dis. — 2017. — V. 215(9). — P. 1430–1434.
13. Kashuba, V.I. hUNC93B1: a novel human gene representing a new gene family and encoding an unc-93-like protein / V.I. Kashuba, A.I. Protopopov, S.M. Kvasha [et al.] // Gene. — 2002. — V. 283 (1–2). — P. 209–217.
14. Casrouge, A. Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency / A. Casrouge, S.Y. Zhang, C. Eidschchenk [et al.] // Science. — 2006. — V. 314 (5797). — P. 308–312.
15. Takeda, K. Toll-like receptors in innate immunity / K. Takeda, S. Akira // Int. Immunol. — 2005. — V. 17. — P. 1–14.
16. Ahmad, L, Zhang SY, Casanova JL, Sancho-Shimizu V. Human TBK1: A Gatekeeper of Neuroinflammation / L. Ahmad, S.Y. Zhang, J.L. Casanova, V. Sancho-Shimizu // Trends Mol Med. — 2016. — V. 22(6). — P. 511–27.
17. Луцкий, А.А. Интерферон-γ: биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа / А.А. Луцкий [и др.] // Журнал Инфектологии. — 2015. — Т. 7, № 4. — С. 10–22.
18. Celada, A. Internalization and degradation of receptor-bound interferon-γ by murine macrophages. Demonstration of receptor recycling / A Celada, RD. Schreiber // J. Immunol. — 1987. — V. 139. — P. 147–153.
19. Casanova, JL. Human genetics of infectious diseases: a unified theory / JL Casanova, L. Abel // EMBO J. — 2007. — V. 26(4). — P. 915–922.

References

1. Suspitsin E.N., Skripchenko E.Yu., Imanyantov E.N. [i soavt.]. Zhurnal Infektologii. 2017; 9(1): 40–47 (in Russian).
2. James SH, Kimberlin DW, Whitley RJ. Antiviral therapy for herpesvirus central nervous system infections: neonatal herpes simplex virus infection, herpes simplex encephalitis, and congenital cytomegalovirus infection. Antiviral Res. 2009; 83:207–13.
3. Scheld W, Whitley RJ, Marra C.M. Infections of the CNS. Philadelphia. Fourth Edition: Wolters Kluwer Health, 2014. 928 p.
4. Latysheva E.A. Voprosy sovremennoj pediatrii. 2013; 12 (6): 73–77 (in Russian).
5. Skripchenko E.Yu., Surovceva A.V., Skripchenko N.V. [i soavt.]. Nauchno-prakticheskij zhurnal «Nejrohirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta». 2017; 1(51): 12–18 (in Russian).
6. Zheleznikova G.F., Skripchenko N.V., Ivanova G.P. [i soavt.]. Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova. 2016; 116(9): 133–143 (in Russian).
7. Lim HK, Seppänen M, Hautala T et al. TLR3 deficiency in herpes simplex encephalitis: high allelic heterogeneity and recurrence risk. Neurology. 2014; 83(21):1888–97.
8. Sancho-Shimizu V, Perez de Diego R, Lorenzo L. et al. Herpes simplex encephalitis in children with autosomal recessive and dominant TRIF deficiency. J Clin Invest. 2011;121(12): 4889 – 902.
9. P rez de Diego R, Sancho-Shimizu V, Lorenzo L. et al. Human TRAF3 adaptor molecule deficiency leads to impaired Toll-like receptor 3 response and susceptibility to herpes simplex encephalitis. Immunity. 2010; 33(3): 400–11.
10. Herman M, Ciancanelli M, Ou YH, et al. Heterozygous TBK1 mutations impair TLR3 immunity and underlie herpes simplex encephalitis of childhood. J Exp Med. 2012; 209(9): 1567–82.
11. Koval'chuk L.V., Svitich O.A., Gankovskaja L.V. [i soavt.]. Kursk. nauch.-prakt. vestn. «Chelovek i ego zdorov'e». 2012; 2: 147–53 (in Russian).

12. Sironi M, Peri AM, Cagliani R, et al. TLR3 mutations in adult patients with Herpes Simplex virus and Varicella Zoster virus encephalitis. *J Infect Dis.* 2017;. 215(9):1430-34.
13. Kashuba VI, Protopopov AI, Kvasha SM. et al. hUNC93B1: a novel human gene representing a new gene family and encoding an unc-93-like protein / *Gene.* 2002; 283 (1 – 2): 209 – 17.
14. Casrouge A, Zhang SY, Eidenschenk C, et al. Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency/ *Science.* 2006; 314 (5797): 308-12.
15. Takeda, K. Toll-like receptors in innate immunity / K. Takeda, S. Akira // *Int. Immunol.* 2005; 17: 1 – 14.
16. Ahmad, L, Zhang SY, Casanova JL, Sancho-Shimizu V. Human TBK1: A Gatekeeper of Neuroinflammation. *Trends Mol Med.* 2016; 22(6): 511-27.
17. Luckij A.A., Zhirkov A.A., Lobzin D.Ju. [i soavt.]. *Zhurnal Infektologii.* 2015; 7(4): 10-22 (in Russian).
18. Celada A, Schreiber RD. Internalization and degradation of receptor-bound interferon- γ by murine macrophages. Demonstration of receptor recycling. *J. Immunol.* 1987; 139: 147 – 53.
19. Casanova JL, Abel L. Human genetics of infectious diseases: a unified theory. *EMBO J.* 2007; 26(4): 915-22.

Авторский коллектив:

Левина Анастасия Сергеевна — ассистент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; врач-инфекционист консультативно-диагностической поликлиники Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-37-18, e-mail: rossii@mail.ru

Голева Ольга Владимировна — старший научный сотрудник лаборатории вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-07-40, e-mail: golev.ao@mail.ru

Вильниц Алла Ароновна — старший научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-19-01, e-mail: vilnitz@mail.ru

Иванова Регина Анатольевна — научный сотрудник отдела врожденной инфекционной патологии исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8(812)234-07-40, e-mail: reg-iv@mail.ru

Суспицын Евгений Николаевич — доцент кафедры общей и молекулярной медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии Научно-исследовательского института онкологии им. Н.Н. Петрова, к.м.н.; тел. 8(812)234-10-38, 8(812) 295-04-48, e-mail: evgeny.suspitsin@gmail.com

Скрипченко Наталья Викторовна — заведующая кафедрой инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, заместитель директора по научной работе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки; тел.: 8(812)234-10-38, e-mail: snv@niidi.ru

Имянитов Евгений Наумович — заведующий кафедрой общей и молекулярной медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, руководитель отдела биологии опухолевого роста Научно-исследовательского института онкологии имени Н.Н. Петрова, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(812)295-04-48, e-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru

Скрипченко Елена Юрьевна — доцент кафедры психоневрологии ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, старший научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-19-01, e-mail: wwave@yandex.ru