

Рассеянный склероз у пациентов с герпесвирусной инфекцией: особенности клинической картины и течения

Грись М.С., Баранова Н.С., Спирин Н.Н., Касаткин Д.С., Киселев Д.В., Шипова Е.Г.
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль
Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

На сегодняшний день остаются малоизученными особенности клинической симптоматики, течения, а также эффективность терапии рассеянного склероза (РС) при наличии персистирующей герпесвирусной инфекции (ПГВИ).

Цель исследования – оценка особенностей клинической картины и характера течения РС у больных с ПГВИ для оптимизации тактики ведения данной группы пациентов.

Пациенты и методы. Обследовано 122 пациента с достоверным диагнозом РС по критериям McDonald 2010 г. (82 женщины и 40 мужчин в возрасте от 18 до 50 лет, средний возраст – 37,74±11,04 года). Длительность РС на момент осмотра составляла от 6 мес до 20 лет (в среднем 8,53±7,47 года), балл по Расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) – 2,91±1,67. У 86% больных РС наблюдалось ремиттирующее течение заболевания; у 14% – вторично-прогрессирующее. Терапию препаратами, изменяющими течение РС, получали 98 человек (80%). Всем пациентам были проведены комплексное клиническое, неврологическое обследование, магнитно-резонансная томография. Группу контроля составили 30 здоровых доноров (20 женщин и 10 мужчин в возрасте от 19 до 62 лет, средний возраст – 39,1±12,1 года). Лабораторное исследование включало определение уровня типоспецифических антител IgM и IgG к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ1,2), вирусу Varicella zoster (ВВЗ), вирусу Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу герпеса человека 6-го типа, у части больных – полимеразная цепная реакция из крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), олигоклональные IgG в сыворотке крови и ЦСЖ.

Результаты и обсуждение. Выделены две группы больных РС с реактивацией ПГВИ (основная группа, n=29) и без таковой (группа сравнения, n=93). В общей группе больных РС наблюдалась достоверно большая инфицированность ВВЗ (72%) и ВЭБ (100%), в сравнении с контрольной группой (50 и 83% соответственно). У больных РС герпесвирусная микст-инфекция преобладала над моноинфекцией. Наиболее распространенной вирусной комбинацией при РС, в отличие от группы контроля, было сочетание четырех герпесвирусов: ВПГ1,2 + ВВЗ + ВЭБ + ЦМВ ($\chi^2=3,9$; $p<0,05$). У больных основной группы отмечалось неблагоприятное течение заболевания: более раннее начало РС, преимущественно полисимптомный дебют, достоверно большая частота обострений, более высокая скорость прогрессирования заболевания, а также более высокие баллы по EDSS и Шкале неврологического дефицита (Functional Systems Scale, FSS) ($p<0,05$). Активность по данным МРТ также была ассоциирована с ВЭБ-инфекцией: появление T1Gd⁺-очагов и новых T2-очагов было связано с повышением уровня VCA-IgM к ВЭБ. В основной группе больных РС наблюдалось снижение эффективности иммуномодулирующей терапии ($\chi^2=4,6$; $p=0,033$) и ухудшение ее переносимости ($\chi^2=5,3$; $p=0,022$).

Заключение. В группе больных РС с реактивацией ПГВИ, при одинаковом возрасте и длительности заболевания, наблюдалось более неблагоприятное течение демиелинизирующего процесса и, следовательно, большая степень инвалидизации, по сравнению с пациентами без вирусной инфекции.

Ключевые слова: рассеянный склероз; герпесвирусная инфекция; вирус-ассоциированное обострение; иммуномодулирующая терапия; инвалидизация.

Контакты: Наталья Сергеевна Баранова, baranova_ns@mail.ru

Для ссылки: Грись МС, Баранова НС, Спирин НН и др. Рассеянный склероз у пациентов с герпесвирусной инфекцией: особенности клинической картины и течения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(Прил. 1):21–26. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1S-21-26

Clinical presentation and course of multiple sclerosis in patients with herpesvirus infection

Gris M.S., Baranova N.S., Spirin N.N., Kasatkin D.S., Kiselev D.V., Shipova E.G.

Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl
5, Revolutsiionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia

To date, the features of clinical presentation, course, and the effectiveness of therapy for multiple sclerosis (MS) in the presence of persistent herpesvirus infection (PHVI) remain poorly understood.

Objective: to evaluate the features of clinical presentation and course of MS in patients with PHVI to optimize patient management.

Patients and methods. We examined 122 patients with a clinically definite diagnosis of MS according to McDonald criteria (2010) (82 women and 40 men, age: 18–50 years, mean age – 37.74±11.04 years). MS duration at the time of examination was from 6 months to 20 years (mean – 8.53±7.47 years), mean Expanded Disability Status Scale (EDSS) score – 2.91±1.67. 86% of patients had relapsing–remitting MS;

14% – secondary progressive MS. 98 (80%) patients received disease modifying therapies (DMTs). All patients underwent a comprehensive clinical and neurological examination, magnetic resonance imaging (MRI). 30 healthy donors (20 women and 10 men, age: 19–62 years, mean age: 39.1±12.1 years) were included in the control group. Serum levels of type-specific IgM and IgG antibodies to herpes simplex virus (HSV) 1, 2, 6, Varicella zoster virus (VZV), Epstein–Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV) were detected, in some patients – blood and cerebrospinal fluid (CSF) polymerase chain reaction, serum and CSF oligoclonal IgG.

Results and discussion. We identified two sub-groups of MS patients: with PHVI reactivation (main group, n=29) and without it (comparison group, n=93). There were a significantly higher VZV (72%) and EBV infection rate (100%) in MS patients compared to the control group (50% and 83%, respectively). Mixed herpesvirus infection prevailed over mono-infection in MS patients. In contrast to controls, the most common viral pattern in MS group was a combination of 4 herpes viruses: HSV 1, 2 + VZV + EBV + CMV ($\chi^2=3.9$; $p<0.05$). Patients in the main group had an unfavorable disease course: earlier MS onset, predominantly polysymptomatic onset, significantly higher relapse rate, faster disease progression, and higher EDSS and Functional Systems Scale (FSS) scores ($p<0.05$). MRI activity was also associated with EBV infection: new T1Gd+ and T2 foci were associated with an increase in VCA-IgM to EBV level. We also observed decreased DMTs effectiveness ($\chi^2=4.6$; $p=0.033$) and worse DMTs tolerability ($\chi^2=5.3$; $p=0.022$) in the main group.

Conclusion. MS patients with PHVI reactivation, have a more unfavorable course of the demyelinating process and, therefore, a greater degree of disability, compared with age-adjusted patients without a viral infection and the same disease duration.

Keywords: multiple sclerosis; herpesvirus infection; virus-associated relapse; immunomodulatory therapy; disability.

Contact: Natalia Sergeevna Baranova, baranova_ns@mail.ru

For reference: Gris MS, Baranova NS, Spirin NN, et al. Clinical presentation and course of multiple sclerosis in patients with herpesvirus infection. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2021;13(Suppl. 1):21–26. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1S-21-26

Инфекционный фактор традиционно относят к основному внешнему воздействию, повышающим риск развития рассеянного склероза (РС). Впервые в 1983 г. А. Salazar и соавт. [1] была выдвинута теория, которая объясняла генез демиелинизации сочетанием вирусного и иммунного механизмов. Нарушение клеточных супрессорных механизмов при РС способствует персистенции вирусного агента в организме, при этом последующее хроническое течение заболевания обусловлено как постоянной антигенной стимуляцией вирусными белками, так и механизмом аутоиммунитета. В пользу вирусной этиологии свидетельствуют описанные эпидемические вспышки РС, связь дебюта или обострения заболевания с перенесенной вирусной инфекцией, создание различных вирус-ассоциированных моделей экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита, выявление вирусов и противовирусных антител у больных РС, идентификация вирусов в веществе мозга больных РС [2].

В качестве одной из гипотез РС рассматривается сочетание двух вирус-индуцируемых патологических механизмов: молекулярной мимикрии и «случайной» активизации (bystander activation) [3]. Показана возможность молекулярной мимикрии между различными белками ЦНС и многими инфекционными агентами. Наиболее изученным является механизм молекулярной мимикрии, когда различные антигены вирусов (в частности, вирус Эпштейна–Барр) подобны структурам аутоантигенов ЦНС [4]. При попадании данного антигена в кровь происходит активация не только специфического пула Т-клеток, но и соответствующего пула аутореактивных лимфоцитов [5], приводящих к воспалительным заболеваниям ЦНС, в том числе к РС.

Была показана возможность развития при РС двойной и даже тройной вирусной инфекции, например одновременное присутствие экзогенного и эндогенного ретровирусов, один из которых запускает патогенное действие другого [5].

До сегодняшнего дня остаются недостаточно изученными особенности клинической симптоматики, течения, а также эффективность терапии РС при наличии персистирующей герпесвирусной инфекции (ПГВИ). Учитывая высокую распространенность герпесвирусных инфекций, изучение клинико-диагностических и терапевтических аспектов РС в сочетании с ПГВИ является достаточно актуальным. В связи с этим целью нашего исследования стала оценка особенностей клинической картины и характера течения РС у больных с ПГВИ для оптимизации тактики ведения данной группы пациентов.

Пациенты и методы. Работа выполнена на базе кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией Ярославского государственного медицинского университета. *Критериями включения* в исследование являлись: 1) достоверный диагноз РС по критериям McDonald 2010 г.; 2) возраст больного от 18 до 50 лет включительно; 3) ремиттирующее (РРС) и вторично-прогрессирующее течение РС (ВПРС); 4) амбулаторный статус пациента; 5) отсутствие глюкокортикоидной терапии в течение 1 мес до обследования; 6) готовность больного к сотрудничеству и способность выполнять требования данного исследования (подписание добровольного информированного согласия). *Критериями невключения* в исследование были: 1) первично-прогрессирующее течение РС; 2) лечение препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), второй линии, применение цитостатиков и/или других препаратов, которые могут индуцировать реактивацию герпетической инфекции; 3) тяжелые соматические заболевания; 4) хронические заболевания в стадии декомпенсации, которые могут оказывать влияние на пациента в период исследования, а также на результаты лабораторных и инструментальных исследований; 5) выраженное интеллектуально-мнестическое снижение (когнитивные нарушения); 6) любые психические заболевания, включая суицидальные мысли, в анамнезе; 7) период беременности и лактации.

Обследовано 122 пациента с диагнозом РС по критериям McDonald 2010 г. (82 женщины и 40 мужчин; соотношение 2:1). Средний возраст обследуемых больных составил $37,74 \pm 11,04$ года (от 18 до 50 лет), средний возраст дебюта – $29,4 \pm 9,52$ года, балл по Расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) на момент осмотра составил $2,91 \pm 1,67$ (от 1 до 6,5 балла). У большинства больных РС – 105 человек (86%) – был РРС; у 17 (14%) – ВПРС. Большая часть наблюдаемых пациентов находилась в стадии ремиссии – 100 человек (82%), в стадии обострения – 22 (18%). Длительность РС на момент осмотра составляла от 6 мес до 20 лет, в среднем $8,53 \pm 7,47$ года.

На момент включения в исследование 98 человек (80%) получали ПИТРС первой линии: 31 – интерферон бета-1а, 29 – интерферон бета-1б, 38 – глатирамера ацетат. Длительность лечения ПИТРС колебалась от 1 мес до 9,4 года и в среднем составила $2,54 \pm 0,25$ года; 20% больных не получали терапию ПИТРС на момент исследования.

Группу контроля составили 30 здоровых доноров (20 женщин и 10 мужчин), средний возраст – $39,1 \pm 12,1$ года (от 19 до 62 лет). Контрольная группа была сопоставима по полу и возрасту с группой больных РС.

Всем пациентам было проведено комплексное клиническое и неврологическое обследование, включавшее оценку неврологического статуса с использованием двойной оценочной системы J. Kurtzke: Шкалы неврологического дефицита (Functional Systems Scale, FSS) и EDSS; анкетирование (наличие/отсутствие частых обострений лабиального и генитального герпеса, герпетического гингивостоматита, наличие хронического тонзиллита, субфебрилитета, вакцинаций, частых ОРВИ), осмотр на наличие герпетических проявлений; опросник для оценки нежелательных побочных явлений терапии ПИТРС.

Всем больным РС и лицам, вошедшим в группу контроля, было проведено исследование сыворотки крови для определения уровня типоспецифических антител IgM и IgG к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ1,2), IgM и IgG к вирусу Varicella zoster (ВВЗ), IgM и IgG к капсидному антигену VCA вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), IgG к ранним антигенам EA и ядерному антигену NA ВЭБ, IgM и IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ), IgG к вирусу герпеса человека (ВГЧ) 6-го типа (ЗАО «Вектор-бест», Новосибирск, Россия). Исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) крови ($n=20$) и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ; $n=16$) для обнаружения ДНК герпесвирусов (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-го типов) проведено в Центре молекулярной диагностики Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва, Россия). Олигоклональные полосы IgG в сыворотке крови и ЦСЖ ($n=16$) исследовались в лаборатории «Инвитро» (Москва, Россия).

Инструментальные методы исследования включали в себя магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного и спинного мозга, проводившуюся при первичном осмотре, а также в динамике через 12 и 24 мес. Для проведения МРТ использовался томограф SIEMENS Symphony (Германия) с закрытым контуром и разрешающей способностью 1,5 Тесла в стандартных режимах T1, T2, FLAIR, с контрастным усилением препаратами гадолиния в дозе от 0,1 до 0,2 мл/кг массы тела и переносом намагниченности.

Для статистической обработки данных использовались методы непараметрической статистики (U-критерий Манна–Уитни, χ^2 с поправкой Йейтса, критерий Краскелла–Уоллиса, ROC-анализ, корреляционный анализ по Спирмену). Критический уровень значимости составлял $p < 0,05$.

По результатам обследования были выделены две группы пациентов с РС с реактивацией ПГВИ, у всех с наличием вирус-ассоциированных обострений (ВАО; основная группа, $n=29$, или 23,8% от общего числа больных РС) и без таковой (группа сравнения, $n=93$, или 76,2%).

Реактивация ПГВИ регистрировалась при наличии одновременно клинических (типичные везикулезные высыпания, субфебрилитет, лимфаденопатия, артралгии, миалгии и т. п.) и серологических признаков либо при наличии только клинических признаков герпесвирусной инфекции. Реактивация ПГВИ у всех пациентов основной группы ассоциировалась с развитием ВАО. Серологическими признаками активации были: низкий индекс avidности IgG ($< 50\%$) и повышение КП IgG в 3 раза и более или появление в крови специфических IgM-антител.

В группу больных РС без признаков реактивации ПГВИ включались пациенты с подтвержденными клинико-анамнестическими и серологическими данными, свидетельствующими об отсутствии реактивации герпетической инфекции.

Результаты. В ходе проведенного серологического скрининга типоспецифические IgG-антитела к ВПГ 1-го и 2-го типа обнаруживались в крови у 89% в общей группе больных РС и у 93% лиц группы контроля ($p > 0,05$). Серопозитивность по ВВЗ была достоверно выше в группе РС по сравнению с контролем (72 и 50% соответственно; $p=0,04$). По ВЭБ были серопозитивны 100% больных РС, в группе контроля – 83% ($p < 0,001$). Антитела к ЦМВ, напротив, чаще встречались в контрольной группе – у 90%, при РС – у 87%, однако разница не достигала уровня значимости ($p=0,88$). Инфицированность ВГЧ 6-го типа была сопоставима в обеих группах – 46% ($p=0,6$). Средние значения антител IgG к ВЭБ были достоверно выше, чем в контрольной группе. Признаки ВЭБ-инфекции наблюдались у 14% больных РС.

При проведении ПЦР в крови 20 пациентов у 8 человек (40%) обнаружены ДНК ВЭБ, у двух человек (10%) – ВГЧ 6-го типа, у 10 (50%) получен отрицательный результат. У части пациентов с РС для уточнения диагноза были исследованы олигоклональные полосы IgG в сыворотке крови и ЦСЖ ($n=16$), у 100% больных РС выявлены олигоклональные IgG в ЦСЖ (ОСВ+) и поликлональные IgG в сыворотке крови, т. е. 2-й тип синтеза, наиболее характерный для РС. ПЦР ликвора ($n=16$) не обнаружила ДНК ВПГ1,2, ВЗВ, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ 6, 7, 8-го типа ни в одном из исследуемых случаев.

У больных РС самым распространенным вариантом микст-инфекции было сочетание ВПГ1,2 + ВВЗ + ВЭБ + ЦМВ, которое наблюдалось у 55 (45%) пациентов, в отличие от здоровых добровольцев – у 7 (24%), различия статистически значимы ($\chi^2=3,9$; $p < 0,05$; табл. 1).

У больных с ВАО РС достоверно чаще встречалась реактивация простого герпеса ($p < 0,01$) с обострениями чаще одного раза в год ($\chi^2=5,46$; $p < 0,05$).

В стадии обострения РС уровень антител IgM к капсидному белку ВЭБ был достоверно выше, чем в ремиссию

($p=0,009$). Активность по данным МРТ также коррелировала с ВЭБ-инфекцией: появление T1Gd+-очагов и новых T2-очагов было связано с повышением уровня VCA-IgM к ВЭБ. В результате корреляционного анализа установлена умеренная степень связи повышенного уровня антител VCA-IgM к ВЭБ с более высокой МРТ-активностью процесса: капсидный антиген и T1Gd+-очаги ($r=0,46$), капсидный антиген и новые T2-очаги ($r=0,48$).

У больных с ВАО отмечалось более раннее начало заболевания ($27,2 \pm 8,6$ года), чем в группе сравнения ($30,8 \pm 8,9$ года), различия статистически значимы ($U=1448$; $p<0,05$).

В общей группе больных РС сумма неврологического дефицита составила $5,75 \pm 3,14$ ($Me=5$, $Mo=4$, $max 14$, $min 1$). Балл по шкале EDSS колебался в пределах от 1 до 6,5 и в среднем составил $3,07 \pm 1,4$ ($Me=3$, $Mo=2,5$). У больных РС в сочетании с персистирующей герпетической инфекцией отмечалось более частое поражение пирамидной, мозжечковой систем, а также зрительные, стволовые, тазовые и когнитивные нарушения, что в целом имеет более неблагоприятный прогноз. При отсутствии герпетической инфекции у обследуемых пациентов чаще наблюдались чувствительные проводниковые расстройства.

Таблица 1. Соотношение различных вариантов микст-инфекции у больных РС и в группе контроля, n (%)

Table 1. The ratio of different variants of mixed infection in MS patients and in the control group, n (%)

| Вирусные сочетания | РС (n=122) | Группа контроля (n=30) |
|------------------------|------------|------------------------|
| ВПГ1,2+ВВ3+ВЭБ+ЦМВ | 55 (45) | 7 (24) |
| ВПГ1,2+ВЭБ+ЦМВ | 27 (22) | 9 (31) |
| ВПГ1,2+ВВ3+ВЭБ | 12 (10) | 2 (7) |
| ВПГ1,2+ВЭБ+ЦМВ+ВГ6 | 6 (5) | 2 (7) |
| ВПГ1,2+ВВ3+ВЭБ+ЦМВ+ВГ6 | 4 (3) | 3 (10) |
| Другие | 18 (15) | 7 (21) |

Таблица 2. Характер течения РС в зависимости от наличия/отсутствия ВАО

Table 2. MS course depending on the presence / absence of virus-associated relapses

| Показатель | ВАО+ | ВАО- | U | p |
|-----------------------------------|-----------------|-------------------|------|-------|
| Возраст дебюта, годы | 26,5 [21; 31] | 29 [22; 39] | 1448 | <0,05 |
| Дебют | Поли-симптомный | Моно-симптомный | 965 | 0,01 |
| СП, баллов EDSS в год | 0,73 [0,5; 1,5] | 0,37 [0,22; 0,75] | 675 | 0,005 |
| Количество обострений (всего) | 4 [3; 6] | 3 [2; 4] | 1410 | <0,05 |
| Длительность первой ремиссии, мес | 10 | 12 | | 0,1 |
| EDSS | 3,5 [2,5; 4,5] | 2,5 [1,5; 3,5] | 1054 | 0,04 |
| FS | 6 [4; 9] | 4 [3; 8] | 1044 | 0,03 |

Характер течения РС у больных с ВАО и без таковых представлен в табл. 2.

Оценку эффективности проводимой патогенетической терапии выполняли всем больным РС, включенным в исследование и получавшим на момент осмотра терапию ПИТРС первой линии ($n=98$). Большая часть обследуемых (54%) не имели активности по данным осмотра и МРТ. При этом высокоактивный РС (по классификации F. Lublin) с двумя и более инвалидизирующими обострениями наблюдался у пяти больных РС: у четверых (18%) в группе ВАО+ и у одного (1,4%) – в группе ВАО- ($p<0,05$). У больных с ВАО чаще отмечалось появление на МРТ новых очагов, накапливающих контраст ($\chi^2=4,6$; $p=0,033$), что свидетельствует о снижении эффективности ПИТРС в условиях реактивации ПГВИ.

Для оценки переносимости иммуносупрессивной терапии при наличии ПГВИ впервые были проанализированы местные и общие побочные эффекты. В данную выборку вошли 93 пациента, заполнивших оригинальный опросник для оценки наличия нежелательных явлений ПИТРС. Местные побочные эффекты в обеих подгруппах больных РС достоверно не различались.

В исследуемой выборке гриппоподобный синдром встречался у 30 из 93 больных РС (32,3%), проявляясь достоверно чаще у больных с ВАО ($\chi^2=5,3$; $p=0,22$). У пациентов с гриппоподобным синдромом достоверно чаще наблюдались проявления Herpes labialis (более 2 раз в год) в виде типичных пузырьковых высыпаний на коже орфациальной области ($\chi^2=13,83$; $p=0,0002$), реже – на слизистых оболочках (герпетический гингивостоматит; $\chi^2=4,892$; $p=0,027$). Типичные проявления генитального герпеса отмечались у 20% больных в группе ГПС+. Также у больных РС при наличии общих побочных эффектов терапии ПИТРС отмечались: в 23% случаев – частые ОРВИ, в 37% – хронический болевой синдром, в 30% – субфебрилитет, непосредственно не связанный с инъекциями интерферонов, что было достоверно выше, чем в группе без гриппоподобного синдрома.

У 23% больных РС основной группы была зарегистрирована реактивация ВПГ-инфекции в виде типичных пузырьковых высыпаний простого герпеса при проведении пульс-терапии по поводу обострения РС. Данной категории пациентов потребовалось дополнительное назначение противовирусной терапии. При этом после уменьшения активности ПГВИ на фоне адекватной противовирусной терапии и терапии глюкокортикоидами было достигнуто улучшение клинического течения заболевания.

Обсуждение. Герпетическая инфекция — одна из самых распространенных в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, болезни, обусловленные ВПГ, занимают второе место (15,8%) после гриппа (35,8%) среди причин смерти от вирусных инфекций.

По данным литературы, среди больных РС отмечается более высокая частота герпесвирусных инфекций по сравнению с общей популяцией [2, 3, 5]. При этом герпесвирусы могут как играть причинную роль в возникновении РС, так и влиять на скорость прогрессирования заболевания.

В настоящее время вопросы особенностей клинической картины, течения, эффективности и безопасности терапии РС при наличии ПГВИ остаются недостаточно изученными, что и обусловило актуальность настоящего исследования.

В результате проведенного исследования при РС у всех обследуемых пациентов наблюдалась большая распространенность ВЭБ и ВВЗ, подтвержденная наличием в крови повышенных уровней IgG в сравнении со здоровыми добровольцами, что было показано и в ряде других исследований [6–9].

Было выявлено, что у пациентов с РС, как и в группе контроля, наиболее часто встречалась герпесвирусная микст-инфекция в виде различных сочетаний. Многие авторы также подчеркивают роль микст-инфекции, вызванной вирусами герпеса различных типов, не только в провокации обострений, но и непосредственно в инициации демиелинизирующего процесса [10–13]. Моно-герпесвирусная инфекция была представлена только ВЭБ у трех больных РС. При этом реактивация ВЭБ является основным триггером обострений РС [14, 15].

В работе был проведен сравнительный анализ группы пациентов с РС с реактивацией ПГВИ, с наличием ВАО и без таковой.

При изучении возраста дебюта РС у больных с ВАО отмечалось более раннее начало заболевания. Возможно,

данный факт в группе больных с ПГВИ, по сравнению с пациентами без таковой, связан с провоцирующим влиянием герпесвирусов на развитие аутоиммунного процесса.

Было выявлено, что в группе больных РС с частой реактивацией герпетической инфекции, при одинаковом возрасте и длительности заболевания, наблюдалось более неблагоприятное течение демиелинизирующего процесса. Сходные данные были получены и в других работах последних лет [10, 16, 17], поэтому наличие реактивации ПГВИ следует рассматривать как прогностически неблагоприятный фактор течения основного заболевания.

Было установлено, что у больных РС в сочетании с ПГВИ отмечалось снижение эффективности иммуномодулирующей терапии ПИТРС и ухудшение ее переносимости с развитием гриппоподобного синдрома.

У части больных РС основной группы была зарегистрирована реактивация ВПГ-инфекции на фоне обострения РС, что указывает на важность своевременной коррекции иммунологических нарушений.

Заключение. Таким образом, в группе больных РС с реактивацией ПГВИ, при сходных возрасте и длительности заболевания, наблюдалось более неблагоприятное течение демиелинизирующего процесса: более ранний дебют заболевания, преимущественно полисимптомное начало, более выраженный неврологический дефицит, больше число обострений, более высокая активность заболевания, более высокий балл по шкалам EDSS и FS и, следовательно, большая степень инвалидизации по сравнению с пациентами без вирусной инфекции. Представляется целесообразным у больных РС с частыми эпизодами реактивации ПГВИ проводить исследование крови на IgM и IgG к ВЭБ, ВПГ 1-го и 2-го типа, ВВЗ методом ПЦР не только в период обострений, но и на этапе первичной диагностики, для оценки неблагоприятных влияний на характер течения РС и оптимизации терапии данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Salazar AM, Gibbs CJ, Gajdusek DC. Viral and immune mechanisms of demyelination. *Bull Soc Belge Ophthalmol.* 1983 Nov;208 Pt 1:113–20.
- Бойко АН, Быкова ОВ, Сиверцева СА. Рассеянный склероз у детей и подростков: клиника, диагностика, лечение. Москва: Медицинское информационное агентство; 2016. 408 с. [Boyko AN, Bykova OV, Sivertseva SA. *Rasseyannyi skleroz u detey i podrostkov: klinika, diagnostika, lecheniye* [Multiple sclerosis in children and adolescents: clinical picture, diagnosis, treatment]. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2016. 408 p. (In Russ.)].
- McCoy L, Tsunoda I, Fujinami RS. Multiple sclerosis and virus induced immune responses: Autoimmunity can be primed by molecular mimicry and augmented by bystander activation. *Autoimmunity.* 2006 Feb;39(1):9–19. doi: 10.1080/08916930500484799
- Libbey JE, McCoy LL, Fujinami RS. Molecular mimicry in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol.* 2007;79:127–47. doi: 10.1016/S0074-7742(07)79006-2
- Завалишин ИА, Пирадов МА, Бойко АН и др. Аутоиммунные заболевания в неврологии: Клиническое руководство. Т. 2. Москва; 2014. 192 с. [Zavalishin IA, Piradov MA, Boyko AN, et al. *Autoimmunnyye zabolovaniya v nevrologii: Klinicheskoye rukovodstvo* [Autoimmune diseases in neurology: Clinical guidelines]. Vol. 2. Moscow; 2014. 192 p. (In Russ.)].
- Alari-Pahissa E, Moreira A, Zabalza A, et al. Low cytomegalovirus seroprevalence in early multiple sclerosis: a case for the «hygiene hypothesis»? *Eur J Neurol.* 2018 Jul;25(7):925–33. doi: 10.1111/ene.13622. Epub 2018 Apr 15.
- Alotaibi S. Epstein-Barr Virus in Pediatric Multiple Sclerosis. *JAMA.* 2004 Apr 21;291(15):1875–9. doi: 10.1001/jama.291.15.1875
- Brettschneider J, Tumani H, Kiechle U, et al. IgG antibodies against measles, rubella, and varicella zoster virus predict conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndrome. *PLoS One.* 2009 Nov 5;4(11):e7638. doi: 10.1371/journal.pone.0007638
- Burgoon MP, Cohrs RJ, Bennett JL, et al. Varicella zoster virus is not a disease-relevant antigen in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2009 Apr;65(4):474–9. doi: 10.1002/ana.21605
- Мегерян ВА. Клинико-иммунологические особенности больных с различными фенотипами рассеянного склероза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11. Ростов-на-Дону; 2018. 24 с. [Megeryan VA. *Kliniko-immunologicheskiye osobennosti bol'nykh s razlichnymi fenotipami rasseyannogo skleroza: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.01.11* [Clinical and immunological features of patients with different phenotypes of multiple sclerosis: Author's abstract. dis. ... cand. med. sci.: 14.01.11]. Rostov-on-Don; 2018. 24 p. (In Russ.)].

11. Железникова ГФ, Скрипченко НВ, Иванова ГП и др. Герпес-вирусы и рассеянный склероз. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(9):133-43. doi: 10.17116/jnevro201611691133-143 [Zheleznikova GF, Skripchenko NV, Ivanova GP, et al. Herpes viruses and multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(9):133-43. doi: 10.17116/jnevro201611691133-143 (In Russ.)].
12. Лобзин СВ, Головкин ВИ, Семенова ЛА и др. Ассоциированный рассеянный склероз. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2014;6(2):120-3. [Lobzin SV, Golovkin VI, Semenova LA, et al. Associated multiple sclerosis. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2014;6(2):120-3 (In Russ.)].
13. Попова ЕВ, Бойко АН, Хачанова НВ, Шаранова СН. Вирус Эпштейна–Барр в патогенезе рассеянного склероза (обзор). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(2-2):29-34. [Popova EV, Boyko AN, Khachanova NV, Sharanova SN. Epstein-Barr virus in the pathogenesis of multiple sclerosis (a review). *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(2-2):29-34 (In Russ.)].
14. Kvistad S, Myhr KM, Holmoy T, et al. Antibodies to Epstein-Barr virus and MRI disease activity in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014 Dec;20(14):1833-40. doi: 10.1177/1352458514533843. Epub 2014 May 19.
15. Pender MP, Csurhes PA, Lenarczyk A, et al. Decreased T cell reactivity to Epstein-Barr virus infected lymphoblastoid cell lines in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 May;80(5):498-505. doi: 10.1136/jnnp.2008.161018. Epub 2008 Nov 17.
16. Скрипченко ЕЮ, Железникова ГФ, Алексеева ЛА и др. Герпесвирусы и биомаркеры при диссеминированном энцефаломиелите и рассеянном склерозе у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(3):138-45. doi: 10.17116/jnevro2021121031138 [Skripchenko EYu, Zheleznikova GF, Alekseeva LA, et al. Herpesviruses and biomarkers in disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(3):138-45. doi: 10.17116/jnevro2021121031138 (In Russ.)].
17. Najafi S, Ghane M, Poortahmasebi V, et al. Prevalence of herpes simplex virus infection in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A case-control study in the North of Iran. *Arch Clin Infect Dis*. 2016;11(3):1-6.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
2.07.2021/20.08.2021/22.08.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Грись М.С. <https://orcid.org/0000-0002-6743-7368>
Баранова Н.С. <https://orcid.org/0000-0003-1745-5354>
Спирин Н.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9078-589X>
Касаткин Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-4769-4113>
Киселев Д.В. <https://orcid.org/0000-0002-7007-2419>
Шипова Е.Г. <https://orcid.org/0000-0003-2193-0816>