

ГРИСЬ МАРИЯ СЕРГЕЕВНА

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ТЕЧЕНИЯ
РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА
У ПАЦИЕНТОВ С ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

3.1.24. «Неврология»

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ярославль, 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Баранова Наталия Сергеевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Быкова Ольга Владимировна

заведующий научно-исследовательским отделом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы»

доктор медицинских наук, профессор

Котов Сергей Викторович

заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 202__ года в _____ часов на заседании Диссертационного совета 21.2.058.13 при ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (117513, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, стр.6) и на сайте www.rsmu.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор

Боголепова Анна Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Рассеянный склероз – прогрессирующее заболевание центральной нервной системы, развивающееся у молодых людей (чаще в возрасте от 18 до 45 лет), характеризующееся многоочаговым поражением преимущественно белого вещества головного и спинного мозга, в основе которого лежит хроническое воспаление и демиелинизация, разрушающее оболочки нервных волокон (миелин) и сопровождающееся их дегенерацией (Бойко А.Н., 2017 г).

Этиология рассеянного склероза (РС) до настоящего момента остается неизвестной. Наиболее вероятной является теория о мультифакториальной природе РС, основанная на взаимодействии факторов внешней среды (вируса и/или другого патогена и географических факторов) и наследственной предрасположенности.

Традиционно инфекционный фактор считается одним из основных внешних воздействий, повышающих риск развития РС. Впервые в 1983 году А. Salazar была выдвинута теория, которая объясняла генез демиелинизации сочетанием вирусного и иммунного механизмов. С одной стороны, 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 перенесённой вирусной инфекцией, создание различных вирус-ассоциированных моделей экспериментального аллергического энцефаломиелита, выявление вирусов и противовирусных антител у больных РС, идентификация вирусов в веществе мозга больных РС (Бойко А.Н. и соавт., 2016, Donati, D., 2020).

В качестве одной из гипотез РС рассматривается сочетание 2 вирус-индуцируемых патологических механизмов: молекулярной мимикрии и «случайной» активизации (bystander activation) (McCoy L. et al, 2006).

Возможность молекулярной мимикрии показана между различными белками ЦНС и многими инфекционными агентами (вирусом Эпштейна-Барр, вирусом герпеса человека 6 типа). Наиболее изученным является механизм молекулярной мимикрии, когда различные антигены вирусов (в частности, вирус Эпштейна-Барр) подобны структурам аутоантигенов центральной нервной системы (J.Libbey et al, 2007). При попадании данного антигена в кровь происходит активация не только специфического пула Т-клеток, но и соответствующего пула аутореактивных лимфоцитов (Завалишин И. А., 2014), приводящих к воспалительному заболеванию ЦНС, в т.ч. к рассеянному склерозу.

По результатам эпидемиологических серологических исследований, основная роль в начале и развитии заболевания принадлежит: вирусу Эпштейна-Барр, варицелла-зостер-вирус, вирус простого герпеса 1,2 типов, вирус герпеса человека 6 типа, цитомегаловирусу. Данным вопросом занимается ряд российских и зарубежных ученых (Бойко А.Н. и др., 2014; Попова Е.В., 2014; Железникова Г. Ф., 2016; Скрипченко Н.В. и др., 2012; Лобзин Ю.В. и др, 2013, Ascherio, 2010; Serafini, 2007; Lunemann JD, 2010, Sotelo, 2008; Pieteropaolo, 2005; Levin, 2010, Rodrigues-Violante M. et al., 2009). 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 (Завалишин И.А., 2014).

При РС дисбаланс продукции про- и противовоспалительных цитокинов также рассматривается в качестве основного фактора развития его обострений и прогрессирования иммуновоспалительного процесса [Attfield, К. Е., 2022]. Известно, что продукция цитокинов является важной составляющей врожденного иммунного ответа при вирусных инфекциях, включая герпес-вирусы [Ешмолов, С. Н., 2022; Aghbash, P. S., 2021]. Однако, в доступной нам литературе нет данных о влиянии герпетической инфекции на уровень цитокинов у больных РС, не исследовалась также взаимосвязь их продукции с реактивацией герпес-вирусной инфекции и особенностями течения заболевания.

С учетом широкой распространенности герпес-вирусных инфекций при РС, изучение клинико-диагностических и терапевтических особенностей заболевания в сочетании с реактивацией ПГВИ, а также роли про- и противовоспалительных цитокинов, обуславливает актуальность данной темы.

Цель исследования:

Установить особенности клинической картины, характера течения, продукции цитокинов у больных РС с персистирующей герпес-вирусной инфекцией для оптимизации тактики ведения данной группы пациентов.

Задачи:

1. Определить частоту встречаемости и титры антител к ВПГ1, 2 типов, ВВЗ, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ 6 типа в сыворотках крови и ликворе, а также их комбинации, у пациентов с достоверным РС.
2. Установить особенности клиники и характера течения заболевания у больных РС в сочетании с реактивацией ПГВИ.
3. Определить особенности очаговых изменений головного и спинного мозга по данным МРТ в зависимости от наличия реактивации ПГВИ.
4. Оценить эффективность и переносимость терапии препаратами, изменяющими течение РС, первой линии у пациентов с реактивацией ПГВИ.
5. Изучить концентрацию про- и противовоспалительных цитокинов у больных РС, сопоставить полученные данные с особенностями течения заболевания и наличием реактивации ПГВИ.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации на основании комплексного обследования пациентов были получены новые данные о распространенности герпес-вирусной инфекции при РС. Установлено преобладание серопревалентности по ВВЗ и ВЭБ, наиболее часто встречающаяся вирусная ассоциация была представлена сочетанием ВПГ 1,2 типов, ВВЗ, ВЭБ и ЦМВ.

Клинические проявления ВПГ 1 типа при осмотре и в анамнезе наблюдались у 68% пациентов РС, ВПГ 2 типа – у 10,7%, а ВВЗ – у 18,84%. Выявлена связь обострений с реактивацией инфекции, вызванной ВЭБ, ВПГ 1,2 типов и ВВЗ. Определены особенности клиники обострений РС на фоне реактивации ПГВИ. В 24% случаев герпетическая инфекция ВПГ 1,2 типов, ВВЗ предшествовала обострению РС.

Установлено, что при реактивации ПГВИ наблюдается активное течение РС, характеризующееся ранним и преимущественно полисимптомным дебютом заболевания, большим числом обострений, высокой скоростью прогрессирования, выраженными неврологическими нарушениями, более высоким баллом по шкалам EDSS и FS, увеличением (по данным МРТ) общего количества очагов демиелинизации и очагов, накапливающих контраст и достоверным повышением (по данным ИФА) уровня IgM антител к капсидному белку ВЭБ.

Доказано снижение эффективности терапии и достоверно более частое развитие выраженного гриппоподобного синдрома на введение препаратов ПИТРС первой линии у пациентов РС с реактивацией ПГВИ. На фоне пульс-терапии глюкокортикоидами у 23% больных наблюдалась реактивация герпетической инфекции в виде herpes labialis, herpes genitalis и herpes zoster.

Впервые с применением мультиплексного метода исследования проведено комплексное исследование про- и противовоспалительных цитокинов у больных РС. Определено диагностическое значение и отношение шансов исследования цитокинов для обострений заболевания, развития реактивации ПГВИ. В общей группе пациентов, в сравнении с контролем, преобладает выработка ИЛ-10 и ИЛ-33, обострение болезни характеризуется увеличением концентрации нескольких цитокинов, преимущественно ИЛ-10, ИЛ-31 и ИЛ-17А, а также сочетанным повышением ИЛ-33 с другими цитокинами (ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-31). Наибольшее диагностическое значение при обострении РС имеет исследование ИЛ-10 и ИЛ-31. Высокие значения ИЛ-31 достоверно увеличивают вероятность

(отношение шансов) развития обострения, особенно при сочетанном повышении с ИЛ-33, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21.

Теоретическая и практическая значимость исследования

1. Определена роль персистирующей герпес-вирусной инфекции, как одного из факторов риска активного течения рассеянного склероза, который необходимо учитывать при выборе тактики ведения пациентов.

2. Описаны особенности течения РС в группе с вирус-ассоциированными обострениями.

3. Выявлена ассоциация обострений РС с повышенным титром антител к ВЭБ и клиническими проявлениями реактивации ВПГ 1,2 типов и ВВЗ.

4. Доказано снижение эффективности и увеличение побочных эффектов терапии ПИТРС первой линии, в частности, гриппоподобного синдрома, у больных РС в сочетании с ПГВИ.

5. Получены новые данные об участии про- и противовоспалительных цитокинов в иммунопатогенезе РС, развитии обострений заболевания и на фоне реактивации ПГВИ.

Основные положения, выносимые на защиту

При РС наблюдается достоверно большая распространенность герпес-вирусных инфекций (ВВЗ и ВЭБ), по сравнению со здоровыми добровольцами.

2. При наличии реактивации ПГВИ у больных РС отмечаются прогностически неблагоприятные признаки течения болезни: более ранний, преимущественно полисимптомный дебют, более высокая среднегодовая частота обострений и скорость прогрессирования заболевания, более выраженная активность заболевания по данным МРТ, достоверно более высокий балл по шкалам EDSS и FS.

3. При реактивации ПГВИ у больных рассеянным склерозом отмечается снижение эффективности иммуномодулирующей терапии первой линии

(увеличение частоты обострений, высокая частота активных очагов на МРТ), а также нарастание частоты гриппоподобного синдрома.

4. При РС наблюдается дисбаланс в концентрациях про- и противовоспалительных цитокинов, реактивация ПГВИ сопровождается увеличением продукции воспалительных цитокинов, что может утяжелять течение РС, приводя к увеличению числа обострений и прогрессированию заболевания.

Степень достоверности и апробация работы

О достоверности результатов исследования свидетельствует достаточный объем выборки, включение в исследование группы сравнения, большое количество выполненных лабораторных измерений с применением современных высокоточных методов диагностики, применение адекватных статистических методов обработки материала.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на XX и XXII Всероссийских конференциях «Нейроиммунология. Рассеянный склероз» (г. Санкт-Петербург, 2015 и 2017 гг.), Всероссийской научно-практической конференция «Демиелинизирующие заболевания центральной и периферической нервной системы. Редкие и атипичные формы» (г. Ярославль, 2017 г.), III Российском конгрессе с международным участием (конгресс РОКИРС/RUCTRIMS) «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания» (г. Екатеринбург, 2018 г.), XLVI Международной научно-практической конференции Евразийского Научного Общества «Итоги науки и теории в практике» (г. Москва, 2018 г.), XI Всероссийском съезде неврологов и IV конгрессе Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (г. Санкт-Петербург, 2019 г.), Всероссийских научно-практических конференциях «Актуальные вопросы исследований и лечения рассеянного склероза» (г. Санкт-Петербург, 2019 и 2020 гг.), Всероссийской научно-практической конференции «Рассеянный склероз, оптиконеуромиелит и МОГ-ассоциированные синдромы» (г. Ярославль, 2020 г.), Межрегиональной научно-практической конференции

«Актуальные вопросы неврологии» (г. Владимир, 2022 г.), Всероссийской конференции с международным участием «Рассеянный склероз и другие аутоиммунные заболевания» (г.Москва, 2024 г.).

Основные положения диссертации доложены на межкафедральном методическом совещании кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России №9 от 06.03.2025 г.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 4 – в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК, 1 - в зарубежном журнале. В ходе выполнения работы получен 1 грант на исследования по программе «Участник молодежного научно-инновационного конкурса» («УМНИК»).

Формы внедрения

Результаты работы внедрены в клиническую практику Научно-образовательного центра демиелинизирующих заболеваний ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, неврологических отделений ГБУЗ ЯО «КБ №2» г.Ярославля, ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», в учебный процесс на кафедре нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Автором сформулированы цель и задачи исследования, разработан протокол исследования. Автор самостоятельно проводил комплексный клинико-неврологический осмотр пациентов, анкетирование больных, анализировал медицинскую документацию, лично забирал пробы крови для анализа, интерпретировал результаты лабораторных и нейровизуализационных методов обследования, осуществлял статистическую обработку полученных результатов. На основании проведенного анализа данных были сформулированы

выводы, основные положения, выносимые на защиту, и практические рекомендации.

Структура и объем работы

Текст диссертации изложен на 164 страницах машинописного текста, содержит 39 таблиц и 13 рисунков, приведен 1 клинический пример. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Список литературы содержит 211 источников литературы, из которых 39 отечественных, 172 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Научно-исследовательская работа выполнена на базе кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (ректор – академик РАН, профессор А.Л. Хохлов, заведующий кафедрой – профессор, д.м.н. Н.Н. Спирин).

Критериями включения в исследование являлись: 1) достоверный диагноз РС по критериям McDonald W.I. и соавт. (2010); 2) возраст больного от 18 до 50 лет включительно; 3) ремиттирующее и вторично-прогрессирующее течение РС; 4) длительность заболевания не более 15 лет; 5) отсутствие глюкокортикостероидной терапии в течение месяца до обследования; 6) готовность больного к сотрудничеству и способность выполнять требования данного исследования (подписание добровольного информированного согласия). **Критериями не включения** в исследование были: 1) первично-прогрессирующее течение РС; 2) лечение 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 потенциально могут

оказывать влияние на пациента в период исследования, общий прогноз, 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. **Критерием исключения** являлось нежелание пациента продолжать наблюдение и/или участвовать в определенных процедурах исследования, изложенных в информированном согласии или отсутствие добровольного информированного согласия.

Методы и методология исследования. Всем участникам исследования проводилось стандартное клиническое терапевтическое и неврологическое обследование, включавшее оценку неврологического статуса с использованием двойной оценочной системы J. F. Kurtzke: шкалы неврологического дефицита (FSS) и расширенной шкалы инвалидизации (EDSS); анкетирование (наличие/отсутствие частых обострений лабиального и генитального герпеса, наличие вирус-ассоциированных обострений РС, наличие хронического стресса, субфебрилитета, хронических очагов инфекции, частых респираторных вирусных заболеваний и их связь с обострениями РС), осмотр на наличие герпетических высыпаний; опросник для оценки нежелательных побочных явлений терапии ПИТРС (Касаткин Д.С., ФГБОУ ВО ЯГМУ МЗ РФ).

Лабораторные и инструментальные методы исследования включали:

1. МРТ головного мозга - 100% больных РС (n=122);
2. Определение в сыворотке крови методом ИФА титра антител к вирусам ВПГ 1,2 типов, ВВЗ, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ 6 типа – 122 больных РС и 30 человек группы контроля (ЗАО «Вектор-бест», г. Новосибирск).;
3. ПЦР исследование крови(n=20) и ликвора (n=16) для обнаружения ДНК герпес-вирусов (1,2,3,4,5,6,7,8 типов) - в Центре молекулярной диагностики Центрального НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва;
4. Олигоклональные полосы IgG в сыворотке крови и ЦСЖ (n=16);

5. Цитокиновый профиль: ИЛ 1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ 10, ИЛ-17А, ИЛ 17 F, ИЛ 21, ИЛ 22, ИЛ 23, ИЛ 25, ИЛ 31, ИЛ 33, ИНФ- γ , ФНО- α , sCD40L в сыворотке крови (n=36-больные РС и n=18-группа контроля) – на анализаторе BioPlex-200, с использованием реагентов производства Bio-Rad, США.

Для статистической обработки данных использовались методы непараметрической статистики (U-критерий Манна-Уитни, хи-квадрат с поправкой Йетса, критерий Кракселла-Уоллеса, ROC-анализ, оценка отношения шансов (ОШ), корреляционный анализ по Спирмену). Критический уровень значимости составлял $p < 0,05$.

Исследуемая популяция. На базе Центра рассеянного склероза г. Ярославля было обследовано 261 человек с достоверным диагнозом РС по критериям McDonald W.I. и соавт. (2010), наблюдающихся в период с ноября 2013 по июнь 2018 года. Из них методом случайной выборки была сформирована группа, состоящая из 122 пациентов: 82 женщины и 40 мужчин (соотношение 2:1). Средний возраст обследуемых больных составил $37,74 \pm 11,04$ лет (от 18 до 50 лет). Средний возраст дебюта составил $29,4 \pm 9,52$ лет. EDSS на момент осмотра $2,91 \pm 1,67$ (max 6,5, min 1). У большинства больных РС – 86% (105 человек) наблюдалось ремиттирующее течение заболевания (РРС); у 14% (17 человек) - вторично-прогрессирующее течение РС (ВПРС). Отдельно группа больных с ВПРС не рассматривалась из-за малого числа наблюдений. Большая часть наблюдаемых пациентов находилась в стадии ремиссии-82% (100 человек), в стадии обострения - 18% (22 человека).

На момент включения в исследование 98 человек (80%) получали терапию препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС) первой линии: 31- интерферон бета 1a, 29- интерферон бета 1b, 38-глатирамера ацетат. Длительность лечения ПИТРС колебалась от 1 месяца до 9,4 лет и в среднем составила $2,54 \pm 0,25$ лет. 20% больных (24 человека) не получали терапии ПИТРС на момент исследования.

Группу контроля составили 30 условно здоровых доноров (20 женщин и 10 мужчин). Средний возраст $39,1 \pm 12,1$ лет (от 19 до 62 лет). Контрольная группа была сопоставима по полу и возрасту с группой больных РС (данные представлены в таблице №1)

Таблица 1. Распределение исследуемых групп по полу и возрасту (на момент включения в исследование).

	Всего, n	Возраст, лет	Женщины, n (%)	Мужчины, n (%)
Больные РС	122	$39,1 \pm 12,1$	82 (67,2%)	40 (32,8%)
Контрольная группа	30	$37,74 \pm 11,04$	20 (66,7%)	10 (33,3%)

Все обследуемые подписали информированное согласие на участие в данном исследовании.

По результатам обследования было выделены три группы:

1. Группа больных РС с реактивацией ПГВИ (вирус-ассоциированный РС, Основная группа) - 29 человек. Критерии включения: достоверный РС в сочетании с признаками реактивации ПГВИ. Наличие ПГВИ диагностировали на основании типичных клинических признаков в момент осмотра или в анамнезе. Реактивация ПГВИ регистрировалась при наличии одновременно *клинических* (типичные везикулёзные высыпания в сочетании с субфебрилитетом, лимфаденопатией, артралгией, миалгией и т.п) и *серологических признаков активной герпесвирусной инфекции*; либо при наличии только частых (2 и более в год) рецидивов клинических признаков герпес-вирусной инфекции.

Серологические признаки: низкий индекс авидности IgG (менее 50%) и повышение КП IgG в 3 и более раза или появление в крови специфических IgM-антител. В случае связи реактивации ПГВИ с развитием обострения болезни подобную ситуацию квалифицировали как вирус-ассоциированное обострение (ВАО).

2. Группа больных РС без признаков реактивации ПГВИ (Группа сравнения)

- 93 человека. Критериями включения служили наличие достоверного РС и подтвержденное клинико-анамнестическими данными и серологическими методами исследования отсутствие реактивации ПГВИ. В группу больных РС без признаков ВАО были включены пациенты с редкими клиническими проявлениями герпетической инфекции, не приводящими к обострению РС и серологическими данными отсутствия реактивации герпетической инфекции.

3. Здоровые добровольцы (группа контроля, ГК) – 30 человек.

Результаты исследования и их обсуждение.

В данной работе мы проанализировали распространенность герпес-вирусных инфекций у больных рассеянным склерозом ($n=122$) и здоровых доноров ($n=30$). В ходе проведенного нами серологического скрининга, типоспецифические ВПГ 1,2 типа-IgG-АТ обнаруживались в крови 89% больных РС и 93%- группы контроля ($p>0,05$). Серопозитивность по ВВЗ была достоверно выше в группе РС по сравнению с контролем (72% и 50% соответственно), различия достоверны ($p=0,04$). По Эпштейн-Барр-вирусной инфекции 100% больных РС были серопозитивны, в группе контроля - 83% (различия достоверны, $p<0,001$). При этом 17 больных РС (14%) имели признаки реактивации ВЭБ-инфекции по данным серологического исследования, подтвержденные присутствием в крови VCA-IgM в диагностически значимом титре в сочетании с повышением уровня антител к другим тестируемым антигенам. Антитела к ЦМВ, напротив, встречались чаще в контрольной группе – у 90%, при РС у 87%, однако разница не достигала уровня достоверности ($p=0,88$). Инфицированность ВГЧ 6 типа была сопоставима в обеих группах – 46% ($p=0,6$) – см. таблицу №2.

Таблица 2. Частота встречаемости IgG антител к герпес-вирусным инфекциям у больных РС и в группе контроля

	ВПГ 1,2	ВВЗ	ВЭБ	ЦМВ	ВГЧ 6

	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Больные, n=122	109	89%	88	72%	122	100%	106	87%	56	46%
Контрольная группа, n=30	28	93%	15	50%	25	83%	27	90%	14	46%
χ^2 (с поправкой Йетса)	0,1		4,4		16,1		0,02		0,28	
P	=0,75		=0,04*		=0,001*		=0,88		=0,6	

Таким образом, при РС у всех обследуемых пациентов, даже при небольшой длительности заболевания, наблюдается большая распространенность герпес-вирусных инфекций, подтвержденная наличием в крови её маркеров – повышенных уровней IgG, в сравнении со здоровыми добровольцами. Случаев первичного инфицирования в ходе проведенного скринингового обследования выявлено не было, что вполне закономерно, т.к. средний возраст пациентов составил 39,1 лет, а инфицирование герпес-вирусами происходит, как правило, в детском возрасте.

При проведении ПЦР (количественный метод, чувствительность – число ДНК-копий на 10^5 клеток) с антигенами герпес-вирусов в крови (n=20) были получены следующие данные: у 40% (8 человек) - обнаружены ДНК ВЭБ, у 10% (2 человека) - ВГЧ 6 типа, у 50% (10 человек) - результат отрицательный (см. табл. № 3).

Таблица 3. Частота встречаемости положительных результатов ПЦР с антигенами герпес-вирусов в крови у больных РС (n=20)

Признак	ВЭБ	ВГЧ-6 типа	Не обнаружены
n (%)	8 (40,0%)	2 (10,0%)	10 (50,0%)

Отсутствуют убедительные доказательства однозначного присутствия ДНК ВЭБ в ЦСЖ. В нашем исследовании ПЦР ликвора (n=16): количественное

определение (копии/мл) ДНК HSV-1,2, VZV, EBV, CMV, HHV-6, 7, 8 – не обнаружено ни в одном из исследуемых случаев.

16-ти пациентам для уточнения диагноза РС были исследованы олигоклональные полосы IgG в сыворотке крови и ЦСЖ. Во всех (100,0%) случаях выявлены олигоклональные IgG в СМЖ (ОСВ+) и поликлональные IgG в сыворотке крови (2 тип синтеза), наиболее характерный для РС.

Многие авторы подчеркивают роль микст-инфекции (Железникова Г.Ф., 2016; Скрипченко Е.Ю., 2017; Попова Е.В., 2014; Мегерян В.А., 2018; Кула И.И., 2017; Лобзин С. В., 2014 г.), вызванной вирусами герпеса различных типов, не только в провокации обострений, но и непосредственно в инициации демиелинизирующего процесса. В результате проведенного исследования обнаружено, что наиболее часто встречалась **микст-герпесвирусная инфекция** в виде различных сочетаний в **97,6% случаев** (n=119). В группе контроля- у всех обследуемых наблюдалась микст-инфекция – 100%.

У больных РС самым распространенным вариантом микст-инфекции было сочетание **ВПГ 1,2+ВВЗ+ВЭБ+ЦМВ**, которое наблюдалось у 55 пациентов (45%), в отличие от здоровых добровольцев – у 7 человек (24%), различия статистически достоверны ($\chi^2=3,9$, $p<0,05$)- см. таблицу №4.

Таблица 4. Частота встречаемости моноинфекции и различных вариантов герпетической микст-инфекции у больных РС и в группе контроля

Признак	РС (n=122)	ГК (n=30)
Моноинфекция ВЭБ n (%)	3 (2,46)	0 (0)
Микст-инфекция		
ВПГ1,2+ВВЗ+ВЭБ+ЦМВ , n (%)	55 (45,08)*	7 (23,33)
ВПГ1,2+ВЭБ+ЦМВ, n (%)	27 (22,13)	9 (30,00)
ВПГ1,2+ВВЗ+ВЭБ, n (%)	12 (9,84)	2 (6,67)
ВПГ1,2+ВЭБ+ЦМВ+ВГЧ-6, n (%)	6 (4,92)	2 (6,67)
ВПГ1,2+ВВЗ+ВЭБ+ЦМВ+ВГЧ-6, n (%)	4 (3,28)	3 (10,00)
Другие, n (%)	15 (12,29)	7 (23,33)

Примечание. *– $p<0,05$, между пациентами РС и группой контроля

Всем больным РС было предложено заполнить оригинальный опросник, состоящий из 10 вопросов (см. приложение 1). Клинические

проявления герпетической инфекции, вызванной ВПГ 1 и 2 типов, в виде типичных везикулярных высыпаний *Herpes labialis* встречались с различной частотой более чем у половины пациентов – у 68% (83 пациента). Частые обострения простого герпеса отмечались у 40,2% больных РС, с частотой высыпаний от 2 до 20 раз в год; реже 1 раза в год - у 27,8% всех опрошенных.

Около трети больных (32%) - никогда не отмечали у себя пузырьковых высыпаний в виде «простуды» на губах и/или половых органах. Из них лишь у 7 человек отсутствовали типоспецифические ВПГ- антитела в крови, что может свидетельствовать о бессимптомном первичном инфицировании некоторых больных. *Herpes genitalis* встречался у 13 человек (10,7%). На момент осмотра реактивация герпетической инфекции, подтвержденная осмотром и наличием IgM антител в крови, наблюдалась у 5 больных РС и только осмотром - у 8.

У 24% пациентов (29 человек) реактивация ПГВИ, вызванной ВПГ 1, 2 типа, предшествовала в сроки до 2 недель обострению болезни. У больных с ВАО+, достоверно чаще встречалась реактивация простого герпеса ($p < 0,01$) с высыпаниями чаще 1 раза в год ($\chi^2 = 5,46$; $p < 0,05$). Генитальный герпес и перенесенная ветряная оспа также встречались чаще в группе ВАО+, но различия не достигали уровня достоверности.

Длительность рассеянного склероза на момент осмотра колебалась от 6 месяцев до 20 лет, составляя в среднем $8,53 \pm 7,47$ лет. На момент проведения исследования, большая часть наблюдаемых пациентов находилась в стадии ремиссии (100 человек, 82%), 22 человека в стадии обострения (18%). У больных РС при сочетании с ПГВИ, отмечается 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 нарушения.

При изучении возраста дебюта рассеянного склероза у больных с вирус-ассоциированными обострениями отмечалось более раннее начало заболевания ($27,2 \pm 8,6$ лет), чем в группе сравнения ($30,8 \pm 8,9$), различия статистически

достоверны ($U=1448$, $p<0,05$). Характер течения РС у больных с вирус-ассоциированными обострениями и без таковых представлен в таблице №5.

Таблица 5. Особенности течения РС в зависимости от наличия или отсутствия ВАО, (Me, 25-й; 75-й перцентили)

Признак	ВАО + (n=29)	ВАО- (n=93)	p
Возраст на момент осмотра, годы	37 (27;51)	38 (28;48)	=0,78
Возраст дебюта, годы	26,5 (21;31)	29 (22;39)	=0,04
Длительность заболевания, лет	7 (3;18)	6 (3;12)	=0,38
EDSS на момент осмотра, баллы	3,5 (2,5;4,5)	2,5 (1,5;3,5)	=0,04
Скорость прогрессирования, балл/год	0,3 (0,2;1,2)	0,5 (0,2;0,8)	=0,99
Число обострений, n	4 (3;6)	3 (2;4)	=0,04
Среднегодовая частота обострений, n	0,7 (0,3;1,1)	0,6 (0,4;1)	=0,87
Продолжительность 1-й ремиссии, мес	10 (4;36)	12 (0,6;24)	=0,54
СННД	0,6 (0,4;2)	0,9 (0,4;1,5)	=0,83
Сроки достижения инвалидизации EDSS 3, лет	1,5 (0;8)	0 (0;4)	=0,09
сроки достижения EDSS 6, лет	0 (0;0)	0 (0;0)	=0,75
СНД (сумма неврологического дефицита) Куртцке	6 (4,0;9)	4 (3;8)	=0,03

Таким образом, в группе с ВАО РС при одинаковом возрасте и длительности заболевания, наблюдается более неблагоприятное течение демиелинизирующего процесса: меньше возраст дебюта, выше число обострений, больше балл по шкалам EDSS и FS.

Нами были проанализированы особенности нейровизуализации в группах с ВАО и без такового. В группе пациентов с ВАО+ было больше новых T2-очагов, больше очагов, накапливающих контрастное вещество и чаще, выявлялись очаги в шейном отделе спинного мозга, однако данные показатели не достигали уровня достоверности. Установлено, что появление T1Gd+ очагов и новых T2-очагов связано с повышением уровня VCA-IgM к ВЭБ. Анти-VCA-IgM является маркером реактивации ВЭБ, свидетельствуя об активной репликации вируса.

Нами также проведено сравнение уровня антител к ВЭБ между группами больных, накапливающих, по данным МРТ, контрастный препарат или нет. Значения антител к ВЭБ VCA-IgM были достоверно выше в группе пациентов,

имеющих активное воспаление в очагах и новые очаги по данным МРТ-T1,T2. В отношении других антител к ВЭБ значимых различий между сравниваемыми группами не получено.

Оценку **эффективности** проводимой патогенетической терапии выполняли всем больным РС, включенным в исследование и получавшим на момент осмотра терапию ПИТРС 1-ой линии (N=98). Для этого в первую очередь сравнивалась активность на фоне лечения. Большая часть обследуемых (54% пациентов) не имели активности по данным осмотра и МРТ, остальные 46% больных - имели признаки прогрессирования заболевания. При этом высокоактивный РС (по классификации Lublin F.) с 2 более инвалидизирующими обострениями наблюдался у 5 больных РС: в группе ВАО+ - у 4 (18%), в группе ВАО- - у одного (1,4%), различия достоверны (точный критерий Фишера=0,02, $p<0,05$). У больных с вирус-ассоциированными обострениями чаще отмечалось появление на МРТ новых очагов, накапливающих контраст ($X^2=4,6$; $p=0,033$), что свидетельствует о снижении эффективности ПИТРС в условиях реактивации ПГВИ.

Для оценки **переносимости** иммуносупрессивной терапии при наличии персистирующей герпес-вирусной инфекции впервые были проанализированы местные и общие побочные эффекты. В данную выборку вошли 93 пациента, заполнивших оригинальный опросник для оценки наличия нежелательных явлений ПИТРС (Касаткин Д.С., 2014). Местные побочные эффекты в обеих подгруппах больных РС достоверно не различались.

Наиболее частым общим побочным эффектом терапии ПИТРС является ГПС. В исследуемой выборке гриппоподобный синдром встречался у 30 из 93 больных РС (32,3%), проявляясь достоверно чаще у больных с вирус-ассоциированными обострениями ($x^2=5,3$; $p=0,22$). Степень выраженности ГПС в основной группе и группе сравнения значимо не отличались ($U=595$; $p=0,9$). У пациентов с гриппоподобным синдромом достоверно чаще наблюдались проявления Herpes labialis (более 2 раз в год) в виде типичных пузырьковых высыпаний на коже орофациальной области ($\chi^2=13,83$; $p=0,0002$), реже на

слизистых (герпетический гингивостоматит, ($\chi^2=4,892$, $p=0,03$). 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% - 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.

Таким образом, у больных РС в сочетании с персистирующей герпес-вирусной инфекцией, наблюдается **снижение эффективности иммуномодулирующей терапии ПИТРС** и **ухудшение её переносимости** с развитием **гриппоподобного синдрома**.

Для оценки цитокинового статуса были исследованы и проанализированы данные о 36 пациентах с РС (13 мужчин и 23 женщины), и 18 здоровых доноров. Средний возраст больных РС составил $32,14 \pm 10,62$, с длительностью заболевания $10,54 \pm 8,4$, средний балл по шкале EDSS $3,34 \pm 1,57$. Все пациенты имели ремиттирующий тип течения заболевания.

Был обнаружен ряд различий в уровне цитокинов между больными РС и здоровыми донорами. У больных РС было установлено достоверное повышение уровня ИЛ-10 и ИЛ-33, в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$) и тенденция к повышению ИЛ-4 ($p > 0,05$).

Для изучения взаимосвязи цитокинов с герпес-вирусными инфекциями у больных РС было сформировано 2 подгруппы – с клиническими проявлениями ПГВИ и без таковых. При анализе данных, у больных РС с клиническими проявлениями ПГВИ средний уровень ИЛ-1 β , ИЛ-23 и ИЛ-33 был достоверно выше, чем без ПГВИ ($p < 0,05$ и $p < 0,01$), также отмечена тенденция к увеличению средних значений ИЛ-4 ($p > 0,05$). Не выявлено различий между сравниваемыми группами концентраций ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17A, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-22, ИЛ-25, ИЛ-31, ИНФ- γ , ФНО α и sCD40L.

В исследуемой группе 29 (80,6%) человек находились в стадии ремиссии и у 7 (19,4%) – имело место обострение заболевания. При обострении РС уровень ИЛ-10 был достоверно выше, чем без него ($p < 0,01$). В эту фазу болезни также

отмечена тенденция к увеличению сразу нескольких цитокинов ИЛ-4, ИЛ-17А, ИЛ-22, ИЛ-23, ИЛ-25, ИЛ-31, ИЛ-33, ФНО- α и sCD40L ($p>0,05$), концентрация которых возрастала практически в 2-3 раза в сравнении с ремиссией.

ВЫВОДЫ

1. У больных РС наблюдается достоверно большая инфицированность ВВЗ (72%) и ВЭБ (100%), в сравнении с контрольной группой (50% и 83%). У больных РС микст-герпесвирусная инфекция преобладает над моно-инфекцией. Наиболее распространенной вирусной комбинацией при РС, в отличие от группы контроля, является сочетание 4 герпес-вирусов: ВПГ 1,2+ВВЗ+ВЭБ+ЦМВ ($\chi^2=3,9$, $p<0,05$).

2. У больных с вирус-ассоциированными обострениями РС отмечается 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 шкалам инвалидизации EDSS и FS ($p<0,05$).

3. В стадии обострения РС имеют место признаки реактивации ВЭБ-инфекции, подтвержденные наличием IgM к капсидному белку ВЭБ у 14% пациентов ($p<0,001$). На фоне пульс-терапии ГК у 23% больных РС (11 человек) с частыми проявлениями герпетической инфекции, зарегистрирована реактивация простого герпеса в виде типичных пузырьковых высыпаний.

4. Не отмечается различий по локализации и размеру очагов у больных РС с вирус-ассоциированными обострениями и без таковых. Повышение титров VCA-IgM к ВЭБ ассоциируется с большей МР- активностью процесса: появлением очагов, накапливающих контраст ($U=57$, $p<0,01$) и новых Т2-очагов ($U=51$, $p<0,01$).

5. В группе больных РС с вирус-ассоциированными обострениями наблюдается снижение эффективности иммуномодулирующей терапии ПИТРС первой линии ($\chi^2=4,6$; $p=0,033$), и ухудшение её переносимости с развитием гриппоподобного синдрома ($\chi^2=5,3$; $p=0,022$).

6. У больных РС, в сравнении с контрольной группой, установлено достоверное повышение уровня ИЛ-10 и ИЛ-33 ($p < 0,001$).

7. Наибольшее диагностическое значение при обострении РС имеет исследование ИЛ-10 и ИЛ-31. При обострении РС уровень ИЛ-10 достоверно выше, чем без него ($p < 0,01$). При высоких значениях ИЛ-31 достоверно увеличивается вероятность развития обострения (ОШ 10,13; 95% ДИ, от 1,27 до 80,61, ($p = 0,02$), особенно при сочетанном повышении с ИЛ-33, ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-21 (ОШ 18,00; 95% ДИ от 2,26 до 143,31, $p = 0,006$).

8. У больных РС в сочетании с клиническими проявлениями реактивации персистирующей герпес-вирусной инфекции выявлено значимое повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-23 и ИЛ-33, по сравнению с группой РС без герпеса ($p < 0,05$). При реактивации ПГВИ наибольшее диагностическое значение имеет исследование ИЛ-33 (AUC=0,742; чувствительность 83,3%; специфичность 56,8%; $p = 0,004$). При высоких значениях ИЛ-33 достоверно повышается вероятность (ОШ: 7,00; 95% ДИ, от 1,59 до 30,80, $p = 0,01$) развития клинических проявлений реактивации герпес-вирусной инфекции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. ПГВИ необходимо рассматривать как фактор неблагоприятного течения РС. У больных РС, имеющих прямые (частые герпетические высыпания *Herpes labialis*, *Herpes genitalis*, *Herpes zoster*, хронический тонзиллит) или косвенные (субфебрилитет, лимфаденопатия, артралгии, миалгии, астения) маркеры герпес-вирусных инфекций, рекомендуется проводить исследование сыворотки крови на антитела к вирусу Эпштейна-Барр, вирусу простого герпеса 1,2 типов, варицелла-зостер вирусу.

2. В случае неэффективности терапии ПИТРС, а также выраженном гриппоподобном синдроме при их применении, необходимо исключить реактивацию ПГВИ.

3. У больных РС с персистирующей герпес-вирусной инфекцией и периодическими признаками ее реактивации при проведении пульс-терапии глюкокортикоидами целесообразно назначение специфической противовирусной терапии с профилактической целью.

4. В комплексное обследование больных РС для прогнозирования возможных обострений болезни и реактивации герпес-вирусной инфекции следует включать исследование ИЛ-1 β , ИЛ-10, ИЛ-31 и ИЛ-33.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – антиген

АТ – антитело

ВВЗ – вирус варицелла-зостер, вирус опоясывающего герпеса

ВГЧ – вирус герпеса человека

ВАО – вирус-индуцированное обострение

ВПГ – вирус простого герпеса

ВПРС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз

ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр

ГА – глатирамера ацетат

ГВИ — герпес вирусная инфекция

ГПС – гриппоподобный синдром

ИЛ – интерлейкин

ИФН – интерферон

ИМ – инфекционный мононуклеоз

ИФА – иммуноферментный анализ

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОШ – отношение шансов

ПГВИ – персистирующая герпес-вирусная инфекция

ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза

ППРС – первично-прогрессирующий рассеянный склероз

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РРС – ремитирующий рассеянный склероз

РС – рассеянный склероз

ЦМВ – цитомегаловирус

ЦНС – центральная нервная система

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

ФНО – фактор некроза опухолей

ЭАЭ – экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит

EDSS – Expanded Disability Status Scale (расширенная шкала инвалидизации)

EBNA – Epstein-Barr Nuclear Antigen (ядерный антиген вируса Эпштейна-Барр)

FS – Functional System Scales

HERV – Human Endogenous Retrovirus (эндогенные ретровирусы человека)

MRZ-реакции – Mumps, Rubella, Zoster, англ., корь (M), краснуха (R) и варицелла-зостер (Z)

TGF – трансформирующий фактор роста

Th- – Т-хелперы

VLA – Viral Capsid Antigen (капсидный антиген вируса Эпштейна-Барр)

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Касаткин Д.С., Спири́н Н.Н., Грись М.С. Гриппоподобный синдром на фоне терапии ИФБ и хроническая герпес-вирусная инфекция. // Нейроиммунология. – 2015. - Том XII, №1-2.

2. Kasatkin D.S., Spirin N.N., Gris M.S., Baranova N.S. Is active Herpes simplex virus a predictor of interferon-beta flu-like syndrome occurrence? European Journal of Neurology— 2016. — Vol. 23 (Suppl. 2), — p. 198.

3. Грись М.С., Баранова Н.С., Спири́н Н.Н. Изучение распространенности герпесвирусной инфекции у больных ремиттирующим РС. // Нейроиммунология. - 2017. - Том XIV, №1-2.

4. Грись М.С., Баранова Н.С., Спири́н Н.Н. Особенности течения ремиттирующего рассеянного склероза у больных с персистирующей герпесвирусной инфекцией. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.** – 2018. - Том 118, выпуск 2.

5. Грись М.С., Баранова Н.С., Спирин Н.Н. Случай рецидивирующей ВПГ-инфекции у больной рассеянным склерозом. // Евразийское Научное Объединение. – 2018. № 12 (46).

6. Грись М.С. Распространенность герпес-вирусных инфекций у больных рассеянным склерозом. // **Неврология и психиатрия.** – 2019. Том 1 Медицинский алфавит, №2 (377).

7. Грись М.С., Речкина О.П., Баранова Н.С. Особенности течения рассеянного склероза на фоне реактивации персистирующей герпесвирусной инфекции. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.**– 2019. – Том 119, выпуск 5.

8. Грись М.С., Баранова Н.С., Баранов А.А., Киселев Д.В., Спирин Н.Н., Артюхов А.С., Ребриков Д.В., Дашинимаяев Э.Б. Цитокиновый дисбаланс у больных РС. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** Спецвыпуски. – 2020. - Том 120, №7, вып. 2, с. 107-166.

9. Грись М.С., Баранова Н.С., Спирин Н.Н., Касаткин Д.С., Киселев Д.В., Шипова Е.Г. 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.

10. Баранова Н.С., Грись М.С., Баранов А.А., Спирин Н.Н., Артюхов А.С., Шакирова К.М. и др. Клиническое значение определения цитокинов у пациентов с рассеянным склерозом и взаимосвязь с герпетической инфекцией. **Вестник РГМУ.** 2023; (4): 51–65. DOI: 10.24075/vrgmu.2023.032

11. Баранова Н.С., Грись М.С., Спирин Н.Н., Шипова Е.Г., Киселев Д.В., Баранов А.А. Терапия препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза, первой линии: влияние герпесвирусной инфекции. **Нервные болезни,** 2024, 1:43-52. DOI: 10.24412/2226-0757-2024-13060.

12. Баранова Н.С., Грись М.С., Баранов А.А., Спирин Н.Н., Артюхов А.С., Киселев Д.В. Терапия рассеянного склероза препаратами первой линии: уровень

цитокинов и влияние герпетической инфекции. **Вестник РГМУ**. 2024; (3): 27–36. DOI: 10.24075/vrgmu.2024.021

13. Баранова Н.С., Овсяникова Л.А., Остапенко Я.С., Спирин Н.Н., Баранов А.А., Грись М.С., Артюхов А.С., Манякина Ю.В. Уровень цитокинов у пациентов с рассеянным склерозом и хроническим нейроборрелиозом. **Неврология, нейропсихиатрия, нейросоматика**, 2024;16(Прил.2):57-64. DOI: 10.144/122074-2711-2024-2S-57-64.