

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЯРОСЛАВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ГРИСЬ МАРИЯ СЕРГЕЕВНА

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

3.1.24. «Неврология»

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент
Баранова Наталия Сергеевна

Ярославль, 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Распространенность герпес-вирусных инфекций у больных рассеянным склерозом.....	13
1.2. Семейство герпес-вирусов – общая характеристика.....	14
1.3. Вирус Эпштейна-Барр и рассеянный склероз.....	15
1.3.1. Инфекционный мононуклеоз и рассеянный склероз.....	16
1.3.2. Серопозитивность к вирусу Эпштейна-Барр при рассеянном склерозе.....	17
1.3.3. Вирус Эпштейна-Барр и поражение центральной нервной системы при рассеянном склерозе.....	19
1.3.4. Потенциальная роль вируса Эпштейна-Барр в патогенезе рассеянного склероза.....	20
1.3.5. Вирус Эпштейна-Барр и данные МРТ при рассеянном склерозе.....	22
1.4. Вирус герпеса человека 6 типа и рассеянный склероз.....	23
1.5. Вирус простого герпеса 1,2 типа и рассеянный склероз.....	26
1.6. Вирус ветряной оспы и рассеянный склероз.....	27
1.7. Цитомегаловирус и рассеянный склероз.....	31
1.9. Цитокины и рассеянный склероз.....	33
1.10. Заключение.....	35
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1. Характеристика обследованных больных рассеянным склерозом и здоровых доноров, включенных в исследование.....	36
2.2. Методы исследования.....	39
2.2.1. Оценка неврологического статуса больных рассеянным склерозом.....	40
2.3. Инструментальные методы исследования.....	44
2.4. Лабораторные методы исследования.....	44
2.4.1. Определение антител к вирусам группы герпеса в сыворотке крови.....	44
2.4.2. ПЦР исследование крови и цереброспинальной жидкости ..	45
2.4.3. Исследование олигоклональных полос IgG в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости ..	45
2.4.4. Исследование цитокинов в сыворотке крови.....	46
2.5. Статистическая обработка материала.....	46
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	48
3.1. Распространенность персистирующей герпес-вирусной инфекции у больных рассеянным склерозом.....	48

3.1.1. Исследование герпес-вирусов методом ПЦР в крови и ликворе.....	55
3.2. Вирусные сочетания при наличии персистирующей герпес-вирусной инфекции у больных рассеянным склерозом.....	56
3.3. Клинические проявления реактивации герпес-вирусной инфекции у больных рассеянным склерозом	58
3.4. Антитела к вирусам герпетической группы у больных рассеянным склерозом в стадии обострения и ремиссии.....	60
3.5. Клинические особенности течения рассеянного склероза в зависимости от наличия вирус-ассоциированного обострения.....	62
3.6. Особенности очагового поражения вещества головного мозга по данным МРТ у больных рассеянным склерозом в зависимости от наличия вирус-ассоциированного обострения.....	69
3.7. Эффективность терапии ПИТРС 1-ой линии у больных рассеянным склерозом при персистирующей герпетической инфекции...	74
3.8. Терапия обострений рассеянного склероза.....	77
3.9. Переносимость интерферонов- β и глатирамера ацетата у больных рассеянным склерозом при персистирующей герпетической инфекции.....	78
3.10. Результаты исследования цитокинов у больных рассеянным склерозом.....	83
3.10.1. Результаты исследования цитокинов в общей группе больных рассеянным склерозом и у доноров.....	83
3.10.2. Результаты исследования цитокинов у больных рассеянным склерозом в периоды обострения и ремиссии заболевания...	84
3.10.3. Частота встречаемости гиперпродукции цитокинов при рассеянном склерозе.....	87
3.10.4. Результаты исследования цитокинов у больных рассеянным склерозом в зависимости от наличия клинических проявлений реактивации персистирующей герпес-вирусной инфекции...	88
3.10.5. Отношение шансов для гендерных различий, гиперпродукции цитокинов для стадии обострения и клинических проявлений реактивации персистирующей герпес-вирусной инфекции у больных рассеянным склерозом.....	91
3.10.6. Результаты корреляционного анализа уровня цитокинов у больных рассеянным склерозом в зависимости от клинических проявлений болезни и наличия антител к герпес-вирусным инфекциям...	93
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	95
4.1. Герпес-вирусные инфекции у больных рассеянным склерозом.....	95
4.2. Исследование специфических антител к герпес-вирусам при рассеянном склерозе.....	97
4.3. Микст-инфекция герпес-вирусов при рассеянном склерозе....	100

4.4. Серопревалентность по вирусам герпеса в общей популяции.....	101
4.5. Клинические проявления герпетической инфекции при рассеянном склерозе.....	104
4.6. Герпес-вирусная инфекция – течение и активность при рассеянном склерозе.....	105
4.7. Взаимодействие инфекции вирусом Эпштейна-Барр с другими герпес-вирусами при рассеянном склерозе.....	109
4.8. Особенности клинических проявлений рассеянного склероза и данных МРТ при реактивации персистирующей герпес-вирусной инфекции.....	110
4.9. Переносимость иммуносупрессивной терапии при наличии реактивации персистирующей герпес-вирусной инфекции у больных рассеянным склерозом.....	111
4.10. Терапия обострений у больных рассеянным склерозом и реактивация персистирующей герпес-вирусной инфекции.....	114
4.11. Цитокины и рассеянный склероз.....	115
4.12. Исследование цитокинов у больных рассеянным склерозом и доноров.....	116
4.13. Клиническое значение исследования цитокинов при рассеянном склерозе.....	117
4.14. Цитокины и герпес-вирусная инфекция при рассеянном склерозе.....	118
4.15. Участие ИЛ-10, ИЛ-17 и ИЛ-23 в патогенезе рассеянного склероза.....	120
4.16. Участие ИЛ-31 и ИЛ-33 в патогенезе рассеянного склероза...	122
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	124
ВЫВОДЫ.....	126
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	128
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	129
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	131
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	156

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы и степень её разработанности

Рассеянный склероз – прогрессирующее демиелинизирующее 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 [1].

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 [2,4,55]. Традиционно инфекционный фактор считается одним из основных внешних воздействий, повышающих риск развития болезни. Впервые в 1983 году Salazar A.M. и соавт. [176] 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, а, с другой, рецидивирующее 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 [4,87].

По результатам эпидемиологических исследований, основная роль в развитии заболевания отводится вирусу Эпштейна-Барр (ВЭБ) [12, 31, 63,184] и

вирусу герпеса человека (ВГЧ) 6 типа [91]. Обсуждается этиологическая роль, особенно при обострении РС, и α -герпес-вирусов – варицелла-зостер-вируса (ВВЗ) [186,187], вирусов простого герпеса (ВПГ) 1,2 типов [90,148,209]. Была показана возможность наличия при РС двойной и даже тройной вирусной инфекции, например, одновременное присутствие ВЭБ, ВПГ-1,2 типов, ВВЗ [9].

В качестве одной из гипотез патогнеза РС рассматривается сочетание 2 вирус-индуцируемых патологических механизмов: молекулярной мимикрии и «случайной» активизации (bystander activation) [191]. Наиболее изученным является механизм молекулярной мимикрии на различные антигены, подобные структурам ЦНС, для ВЭБ [145,191]. В ответ на них в кровотоке происходит активация не только специфического пула Т-клеток, но и соответствующего пула аутореактивных лимфоцитов [3,14,55], проникающих через гематоэнцефалический барьер и приводящих к иммуновоспалительному поражению ЦНС.

Обсуждается кумулятивный эффект герпес-вирусов и эндогенных ретровирусов на возникновение РС, в том числе вирусов группы HERV-W и РС-ассоциированного ретровируса (MSRV) [60,121,146]. Экзогенные вирусы, в частности ВЭБ, ВГЧ 6А типа, ВВЗ и ВПГ-1, активируют эндогенные ретровирусы, которые начинают играть роль суперантигенов и стимулируют аутоагрессивные клоны лимфоцитов [88,165]. Напротив, β -герпес-вирусная инфекция цитомегаловрусом (ЦМВ) играет защитную роль при РС и снижает риск его возникновения [106]. Несмотря на эти данные, на сегодняшний день, остаются малоизученными особенности клинической симптоматики, характера течения, а также эффективность терапии РС при наличии персистирующей герпес-вирусной инфекции (ПГВИ).

При РС дисбаланс продукции про- и противовоспалительных цитокинов также рассматривается в качестве основного фактора развития его обострений и прогрессирования иммуновоспалительного процесса [3,55,80,103]. Выработка цитокинов клетками врожденного иммунитета имеет важное значение в ограничении распространения герпетической инфекции в организме человека

[43,64,209]. 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 наблюдалось 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.

При реактивации ПГВИ у больных РС наблюдается достоверное увеличение ИЛ-1 β , ИЛ-23 и ИЛ-33. При реактивации ПГВИ диагностически значимым является исследование ИЛ-33, ИЛ-23 ИЛ-1 β и ИЛ-25, а изолированная гиперпродукция ИЛ-33 имеет наибольшее диагностическое значение. Вероятность (отношение шансов) развития клинических проявлений реактивации ПГВИ значимо увеличивается только при высоких концентрациях ИЛ-33.

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

1. 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.).

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 грант на исследование по программе финансовой поддержке Федерального государственного бюджетного учреждения «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» (Фонд содействия инновациям) в рамках программы УМНИК: Участник молодежного научно-инновационного конкурса (договоры №3560ГУ1/2014 от 23.09.2014, № 8815ГУ2/2015 от 17.12.2015).

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.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Распространенность герпес-вирусных инфекций у больных РС

Рассеянный склероз – хроническое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы с аутоиммунно-воспалительными и нейродегенеративными механизмами развития, возникающее у молодых людей (чаще в возрасте от 18 до 45 лет) [1].

Этиология РС до настоящего момента остается неизвестной. Наиболее вероятной является мультифакториальная теория, 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. В 1983 году Salazar A.M. и соавт. [176] была выдвинута гипотеза, которая объясняла генез демиелинизации сочетанием вирусного и иммунного механизмов. С одной стороны, нарушение клеточных супрессорных механизмов при РС способствует персистенции вирусного агента в организме. С другой – 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 [63], создание различных вирус-ассоциированных моделей экспериментального аллергического энцефаломиелита [67,89], выявление вирусов и противовирусных антител у больных, идентификация вирусов в веществе мозга больных РС [4,87,145,168].

В качестве одной из гипотез РС рассматривается сочетание 2 вирус-индуцируемых патологических механизмов: молекулярной мимикрии и «случайной» активизации (bystander activation) [128,191,195]. Возможность молекулярной мимикрии показана между различными белками ЦНС и многими инфекционными агентами (ВЭБ, ВГЧ-6). Наиболее изученным является механизм молекулярной мимикрии, когда различные антигены вирусов, в

частности, ВЭБ, подобны структурам аутоантигенов центральной нервной системы [83,129,191]. При попадании данного антигена в кровь происходит активация не только специфического пула Т-клеток, но и соответствующего пула аутореактивных лимфоцитов [3,14,55], что может приводить к аутоиммунному воспалительному заболеванию ЦНС, в частности, к РС.

По мнению В.И. Головкина [7], существует несколько факторов патогенеза, разворачивающих ту или иную клиническую картину РС: инфекционно-аллергический, эндокринозависимый, вирусиндуцированный, гиперлипидемический, иммунодефицитный и атопический [4]. В качестве инфекционных факторов при возникновении РС ведущее значение могут иметь различные персистирующие вирусные инфекции. При этом основная роль в развитии заболевания отводится ВЭБ [12,31,63,172,184] и ВГЧ 6 типа [91]. После заражения ВЭБ риск развития РС увеличился в 32 раза [63].

Обсуждается этиологическая роль, особенно при обострении РС, и α -герпес-вирусов – ВВЗ [186,187], ВПГ 1,2 типов [90,148,209]. Была показана возможность наличия при РС двойной и даже тройной вирусной инфекции, например, одновременное присутствие ВЭБ, ВПГ-1,2 типов, ВВЗ [9].

1.2. Семейство герпесвирусов – общая характеристика

Герпетическая инфекция – одна из самых распространенных в мире [10,25,45,56,74,105,114,150]. По данным ВОЗ, болезни, обусловленные ВПГ, занимают второе место (15,8%) после гриппа (35,8%) как причина смерти от вирусных инфекций. Во всем мире ВПГ-1 инфицированы примерно 3,7 миллиарда (67%) человек в возрасте до 50 лет, а общая численность носителей ВПГ-2 типа среди лиц в возрасте от 15 до 49 лет оценивается на уровне 491 миллиона человек (13%) [6]. По оценкам экспертов, только в США ежегодно диагностируется примерно один миллион новых случаев ВВЗ [114].

Впервые герпес был описан Геродотом и в переводе с греческого означает «ползущий». Из 100 известных в настоящее время представителей семейства *Herpesviridae*, 8 антигенных серотипов патогенны для человека: ВПГ 1,2 типов, ВВЗ, ЦМВ, ВГЧ 6, 7, 8 типов. Заболевания, вызываемые ВПГ

1,2 типов, называются герпетической или ВПГ- инфекцией, прочими представителями семейства *Herpesviridae* – герпес-вирусными.

Биологические свойства герпес-вирусов человека: тканевой тропизм, способность к *персистенции* (непрерывно или циклично размножаться в инфицированных клетках тропных тканей) и *латенции* в организме инфицированного человека (пожизненное сохранение вирусов в морфологически и иммунохимически видоизмененной форме в нервных клетках регионарных ганглиев чувствительных нервов) [34,38].

Семейство *Herpesviridae* включает 3 подсемейства, отличающихся между собой по структуре генома, тканевому тропизму, цитопатологии и локализации латентной инфекции.

Подсемейство *Alphaherpesviridae* (ВПГ 1,2 типов, ВВЗ). Вирусы хорошо и быстро размножаются в эпителиальных клетках, оказывая цитолитическое действие. В нейронах вызывают латентную персистирующую инфекцию.

Подсемейство *Betaherpesviridae* (ЦМВ, ВГЧ-6, ВГЧ-7, ВГЧ-8). Вирусы этой группы характеризуются медленным ростом в эпителиальных клетках, оказывая «цитомегалическое» и лимфопролиферативное действие. Латентная инфекция развивается в клетках эпителия слюнных желез, миндалин, почек, лимфоцитах.

Подсемейство *Gammaherpesviridae* (ВЭБ). Вирус размножается в лимфобластоидных клетках и обладает лимфопролиферативным действием. Латентная инфекция развивается в лимфоидной ткани, лимфоцитах, эпителиальных клетках рта и глотки, слюнных железах, возможна также стимуляция размножения В-лимфоцитов.

В результате проведенных в последние десятилетия ряда исследований, наиболее пристальное внимание в развитии РС уделяется ВЭБ [63,64,184].

1.3. Вирус Эпштейна-Барр и РС

Вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) – гаммагерпесвирус, который поражает более 90% населения и в случае инфицирования, пожизненно персистирует в

организме хозяина. Заражение происходит через слюну, и часто протекает бессимптомно, особенно в раннем детстве. Если заражение происходит в подростковом возрасте или позже, то в 50% случаев развивается состояние, известное как инфекционный мононуклеоз (ИМ). Острая фаза заболевания обычно длится в течение недели, но вирус ВЭБ остается в организме на протяжении всей жизни.

1.3.1. Инфекционный мононуклеоз и РС

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) чаще всего вызван поздней ВЭБ-инфекцией по сравнению с бессимптомными индивидуумами, которые были инфицированы ВЭБ в раннем детстве. Существует большое количество доказательств, связывающих ИМ и РС.

В метаанализе, опубликованном в 2006 году, было показано, что инфекционный мононуклеоз удваивает риск РС (совокупный относительный риск (ОР) из 14 исследований составил **2,3**) [196]. В обновленном в 2010 г. метаанализе исследований по методу случай—контроль и когортных исследований (всего 18 работ, в том числе 19390 пациентов с РС и 16007 контрольных) сообщается, что перенесенный инфекционный мононуклеоз ассоциировался с двукратным увеличением риска РС (относительный риск 2,17) [108]. Также было показано четырехкратное увеличение риска РС после госпитализации с подтвержденным ИМ [104]. Среднее начало заболевания РС после перенесенного ИМ в этом исследовании составляло 14 лет по сравнению с большой детской когортой, которая проявляла повышенный риск развития РС через 10 лет и сохранялась даже через 30 лет после инфекционного мононуклеоза [152]. Инфицирование ВЭБ пациентов подросткового возраста, имеющих генетическую предрасположенность, приводит к развитию РС [63,64,184]. В целом первичная ВЭБ-инфекция у подростков и молодых людей в виде ИМ, сопровождается высокой вирусной нагрузкой в крови, повышенными значениями ИЛ-10, выраженным Т-клеточным ответом, и ассоциируется с высоким риском развития РС [180].

1.3.2. Серопозитивность к ВЭБ при РС

Примечательно, что почти каждое исследование, сообщающее о серопозитивности ВЭБ у пациентов с РС, показало, что более 95% из них инфицированы ВЭБ. В целом ряде эпидемиологических работ было установлено повышение титра антител к ВЭБ у больных РС [40,76,133,138,160,161]. В одном из них Levin L. I. и соавт. [127], провели анализ более 3 миллионов образцов биологического материала военнослужащих армии США, собранных за 12 лет. Из базы данных Министерства обороны США были отобраны образцы крови больных РС ($n = 83$). Среднее время между забором крови и началом РС составляло 4 года (диапазон <1-11 лет). Наиболее сильными предикторами РС были уровни IgG-антител к EBNA-комплексу или EBNA-1 ($p < 0,001$) в сыворотке крови. Авторы установили, что четырехкратное увеличение антител к ядерным антигенам ВЭБ (EBNA) коррелирует с трехкратным увеличением риска развития РС. При этом отсутствовала связь между наличием антител к ЦМВ и РС.

Стоит отметить, что у больных РС, по сравнению со здоровыми лицами, титр антител к EBNA-1 повышается в 2-3 раза только после достижения 25-летнего возраста [40]. К похожему выводу пришли DeLorenze G.N. и соавт. [84], которые собирали образцы крови больных РС за 30 лет до развития болезни. Однако в этой работе увеличение титра анти-EBNA IgG обнаружилось за 15-20 лет до дебюта РС и сохранялось после этого периода времени.

Проведенный в 2013 г. метаанализ показал значительную ассоциацию серопозитивности анти-EBNA IgG и анти-VCA IgG в случаях заболевания РС - 4,5 (95% ДИ от 3,3 до 6,6, $p < 0,00001$) и 4,5 (95% ДИ 2,8 до 7,2, $p < 0,00001$) соответственно [47]. Не обнаружено существенной разницы в относительных рисках для серопозитивности анти-EA IgG (1,4 [95% ДИ от 0,9 до 2,1, $p = 0,09$]). По данным, Agostini S. и соавт. [44], титры IgG антител к EBNA-1 и к VCA также значительно увеличены у пациентов с РС по сравнению с контролем ($p < 0,05$ для обоих антител). При этом у пациентов с РС, в сравнении с

контрольной группой, достоверно чаще в цельной крови встречалась экспрессия LMP2A гена ВЭБ и она была более выраженной.

У серонегативных индивидуумов ВЭБ почти нулевой риск развития РС [160]. Это было показано в метаанализе, включавшем двадцать два взрослых и три педиатрических исследования. Риск развития РС у лиц, серонегативных для вируса Эпштейна-Барр, составлял 0,18 (95%, ДИ: 0,13-0,26). Также было установлено, что чувствительность и специфичность анализа, используемого для измерения титров антител к ВЭБ, оказывают влияние на связь между РС и ВЭБ. Исследования, в которых используются два независимых лабораторных метода, являются наиболее надежными. Более заметное различие в серопозитивности наблюдается у детей с РС, 83% из которых, как сообщается, серопозитивны по отношению к ВЭБ, по сравнению с 42% здоровых добровольцев [49].

Недавно, Bjornevik K. и соавт. [63], анализируя когорту, включавшую более 10 миллионов человек, служивших в вооруженных силах США в период с 1993 по 2013 годы, установили, что у 955 человек в этот период впервые был диагностирован РС. При исследовании 801 больного с РС, авторы обнаружили, что только у одного из них не выявлялись антитела к ВЭБ в сыворотке крови, которая была полученная в среднем за 1 год до начала болезни. При этом коэффициент риска для РС, сравнивающий ВЭБ-положительных и ВЭБ-отрицательных пациентов составил 26,5 (95% ДИ: от 3,7 до 191,6, $p=0,001$).

Было показано, что уровень титров антител к ВЭБ повышает риск заболевания при сочетании с другими известными генетическими и поведенческими факторами риска РС, такими как наличие HLA-DRB1* и курение. В ряде работ была продемонстрирована связь между повышенными титрами анти-EBNA-антител и риском РС у лиц, имеющих HLA-DRB1*[83,84,189]. Было показано, что более высокие уровни анти-EBNA-1 и присутствие DRB1*15 являются независимыми факторами риска для РС, но взаимодействуют аддитивно [83,193]. Интересно отметить, что более высокие уровни анти-EBNA IgG также взаимодействуют аддитивно с курением для

повышения риска РС [132]. Было обнаружено, что заболеваемость ИМ и курение конкурируют друг с другом, производят негативному суммарному взаимодействию на риск РС [65]. В совокупности это говорит о том, что дополнительные факторы (а не только серьезность инфекции ВЭБ) могут влиять на повышение уровня EBNA-1 IgG у пациентов с РС и приводить к реактивации инфекции.

1.3.3. ВЭБ и поражение ЦНС при РС

Отсутствуют доказательства однозначного присутствия ДНК ВЭБ в ЦСЖ у пациентов с РС. Mancuso R. и соавт. [140], выявили ДНК ВЭБ в образцах ЦСЖ только у 1-го из 51 пациента с РС. Напротив, Cossizza С.Е. и соавт. [76], обнаружили, что 10 из 55 больных РРС имели связанную с клеткой ДНК ВЭБ в ЦСЖ и 3 из 51 – свободную ДНК ВЭБ. В ЦСЖ пациентов с другими аутоиммунными неврологическими заболеваниями не было обнаружено ДНК ВЭБ.

В настоящее время доказательства присутствия ВЭБ-инфицированных клеток в мозге больных РС остаются противоречивыми. Serafini В. и соавт. [181], обнаружили маркеры экспрессии ВЭБ в посмертном веществе головного мозга у больных РС. Почти в 100% случаев (21 из 22 образцов) выявлялись инфильтрирующие мозг В-клетки и плазматические клетки, инфицированные ВЭБ.

Эктопические В-клеточные фолликулы, образующиеся в оболочках мозга в некоторых случаях ВПРС, были отмечены как места наибольшей персистенции ВЭБ [184]. Экспрессия латентных вирусных белков регулярно выявлялась в веществе мозга, в то время как реактивация вирусной инфекции оказывалась ограниченной в эктопических В-клеточных фолликулах. Активация CD8⁺ Т- клеток с чертами цитотоксичности к плазматическим клеткам также были отмечены в местах большого скопления клеток, инфицированных ВЭБ [199].

Однако другие ученых не смогли подтвердить эти данные [161,179,204]. Невозможность выявить присутствие ВЭБ в головном мозге может быть

вызвана различными методологическими проблемами, которые включают различия в обработке и сохранении тканей, влияющие на сохранение белка и последующее обнаружение. Referoen L.A.N. и соавт. [161], попытались решить эти проблемы, используя различные чувствительные к ВЭБ методологии, но не смогли подтвердить выводы Serafini В. и соавт. [181]. Таким образом, отсутствие ВЭБ в одной области мозга не может однозначно свидетельствовать о том, что вирус отсутствует во всех других частях мозга. Можно предположить, что ВЭБ широко присутствует в мозге больных РС, но для его демонстрации требуется большой размер выборки и тщательное обследование с использованием комбинации чувствительных методов. Данный аспект требует уточнения. С другой стороны, у части пациентов РС факторами риска могут быть и другие патогены.

1.3.4. Потенциальная роль ВЭБ в патогенезе РС

Наиболее часто обсуждаются четыре основных возможных механизма патогенеза, которые могли бы объяснить измененные гуморальные и клеточно-опосредованные иммунные ответы на ВЭБ у пациентов с РС и потенциальный вклад ВЭБ в патогенез болезни [64,191].

1. Молекулярная мимикрия/ Перекрестная реактивность ВЭБ

Молекулярная мимикрия - это явление, при котором патогенные антигены, структурно сходные с белками тканей человека, такие как основной белок миелина (ОБМ), вызывают иммунный ответ. Это приводит к тому, что наряду с выработкой антител к данным микроорганизмам или вирусам, может наблюдаться выработка антител к собственным органам или тканям организма [64]. В ранних работах Wucherpfennig K.W. и Strominger J.L. [206] продемонстрировали, что антигены ВЭБ могут перекрестно реагировать с реактивными Т-клеточными клонами ОБМ, взятыми у пациентов с РС. В подтверждение этого открытия Lünemann J.D. и соавт. [132] показали, что 3-4% EBNA-1 специфических CD4+Т-клеток реагируют с пептидами ОБМ как у здоровых доноров, так и у пациентов с РС. Это подтверждается также данными Kakalacheva К. и соавт. [115], которые показали, что при ИМ организм

продуцирует аутоантитела IgG против МОГ в 20% случаев педиатрических ИМ, по сравнению с отсутствием данных аутоантител в контрольной группе без него. Однако пока не ясно, какие факторы влияют на продукцию аутоантител у пациентов с перенесенным ИМ.

2. Гипотеза «случайной активизации» (bystander activation)

«Согласно механизму «случайной активизации», аутореактивные Т-клетки активируются «случайными» неспецифическими воспалительными молекулами во время инфекции (в т.ч. ВЭБ), такими как цитокины, суперантигены или лиганды рецепторов. Аутореактивные Т-клетки, в свою очередь, при достижении критического количества мигрируют в ЦНС и индуцируют повреждение, вызывая аутоиммунные заболевание» [145].

3. Аутореактивные В-клетки, инфицированные ВЭБ

Возможно, ВЭБ помогает в поддержании аутореактивных В-клеток. Хроническая стимуляция аутореактивных В-клеток аутоантигенами может, в свою очередь, приводить к репликации вируса и активировать усиленный ВЭБ-специфический Т-клеточный иммунитет.

В 2003 году Pender M.P. [164] предложил еще одну общую теорию причинности хронического аутоиммунного заболевания; у индивидуумов, генетически предрасположенных к аутоиммунному заболеванию, ВЭБ инфицирует аутореактивные В-клетки, которые затем мигрируют и «ложатся» в конкретный орган-мишень. Внутри этого органа они выживают и производят патогенные аутоантитела, тем самым действуя как представляющая антиген клетка. Затем, путем перекрестной реактивности, инфекционные агенты активируют клетки CD4 + в лимфоидной ткани, которые распознают целевой антиген и мигрируют в этот регион. Эти аутореактивные клетки CD4 + выживают из-за инфицированных В-клеток, обеспечивающих ко-стимулирующие сигналы выживания, предотвращая апоптоз. Затем аутореактивные Т-клетки способны размножаться, продуцировать цитокины, активировать другие клетки, что в конечном итоге приводит к повреждению органов-мишеней и хроническому аутоиммунному заболеванию. Было

показано, что у пациентов с РС наблюдалось достоверное снижение реактивных CD8 + Т-клеток ВЭБ по сравнению с контролем [163].

4. Взаимодействие ВЭБ с эндогенными ретровирусами человека

Одним из возможных механизмов участия вирусов в патогенезе РС является сочетание ВЭБ с эндогенными ретровирусами человека (HERV) [60, 121,146]. От 5% до 8% человеческого генома состоит из HERVs, которые, по оценкам, вошли в человеческий геном между 10 и 50 миллионами лет тому назад во время эволюции приматов [94]. Три семейства HERV были исследованы при РС: HERV-H, HERV-K и HERV-W [166]. Самая сильная связь получена с ретровирусом, связанным с рассеянным склерозом (MSRV) и синцитином-1, которые являются двумя членами семейства HERV-W. Было также установлено, что титры MRSV выше в крови и ликворе пациентов с РС, по сравнению с другими неврологическими заболеваниями [53] и обладают способностью индуцировать продуцирование воспалительных цитокинов [78]. Mameli G. и соавт. в своих работах показали ассоциированную экспрессию ВЭБ и HERV как *in vitro* [139] так и *in vivo* [138]. Примечательно, что у пациентов с ИМ также были более высокие уровни MSRV по сравнению с контрольной группой [132]. Полагают, что экзогенные вирусы, в частности ВЭБ, активируют эндогенные ретровирусы, которые начинают играть роль суперантигенов и стимулируют образование аутоагрессивных клонов лимфоцитов [88,96,165].

1.3.5. ВЭБ и данные МРТ при РС

По данным Kvistad S. и соавт. [122], повышенный уровень IgG-EBNA-1 был связан с увеличением МРТ-активности у пациентов РС (T1Gd + и появление новых/ увеличение размеров T2-очагов, ОР=2,95, 95% ДИ: 1,07-8,10, $p=0,03$). Больные РС с самым высоким квартилем анти-ВЭБ-VCA показали значительно больший размер очагов T2 ($p=0,001$), количество очагов T1 ($p=0,002$) и размер очагов T1 ($p=0,04$), атрофию серого вещества ($p = 0,04$) и корковую атрофию ($p=0,04$) по сравнению с пациентами с РС с более низкими квартилями и группой сравнения.

В другом исследовании [211], включавшем 135 пациентов, страдающих РС, врачи оценивали общий объем мозга и уменьшение количества серого вещества в момент обращения пациента и спустя 3 года после него. Также оценивался титр антител к ВЭБ в крови пациента. Оказалось, что чем больше в крови пациентов концентрация антител к ВЭБ, тем более существенны потери серого вещества и тем более выражено общее снижение объема мозга в течение трех лет наблюдения.

1.4. Вирус герпеса человека 6 типа и РС

По частоте упоминания в научной литературе и монографиях, посвященных изучению патогенеза РС, ВГЧ-6 занимает второе место после ВЭБ. Говоря о его влиянии на аутоиммунные процессы, выделяют следующие механизмы: молекулярная мимикрия, а также «случайная активация» клеток иммунной системы мозга [96,146]. Также считается, что вирус способен индуцировать аберрантную экспрессию молекул гистосовместимости, чем способствует представлению аутоантигенов [129].

Согласно международной классификации, принятой в 2012 г., ВГЧ-6 подразделяется на две самостоятельные таксономические единицы – ВГЧ-6А и ВГЧ-6В. Данное разделение основано на различном генетическом, биологическом и клеточном тропизме, а также ассоциации с заболеваниями [41]. Считается, что с поражением нервной системы, развитием и течением РС ассоциирован подвид ВГЧ-6А [32,130]. Участие ВГЧ-6А в нейровоспалении происходит путем стимулирования воспалительных процессов посредством связывания CD46 рецепторов дендритных клеток [52,112]. Также данный вирус способен напрямую инфицировать Т-лимфоциты [130].

Исследования образцов сыворотки крови, проведенные Ortega-Madueño I. и соавт. [157], показали взаимосвязь между титрами IgG и IgM к ВГЧ-6 и обострениями течения РС. Для анализа были взяты 2163 образца сыворотки крови, как от пациентов с РС, так и от здоровых лиц (контроль). Определение титра анти- ВГЧ-6 А/В производилось методом иммуноферментного анализа. В результате исследований было обнаружено, что титры анти- ВГЧ-6 А/В IgG

достигали наивысшего значения за 2 недели до обострения, тогда как титры анти- ВГЧ-6 А/В IgM - за месяц до рецидива.

При анализе сывороток крови 145 пациентов с РРС была также обнаружена взаимосвязь между повышенными титрами анти- ВГЧ-6 IgG в сыворотке крови и риском возникновения обострений. Одновременно с этим, ученые выявили, что средние титры у пациентов женского пола в 2,8 раза выше, чем у мужчин [183].

Определение уровня анти-ВГЧ-6 IgG одновременно с определением ДНК HHV-6 методом ПЦР у 30 пациентов с РС дало следующие данные. Средние титры анти- ВГЧ-6 IgG были выше, чем у пациентов из двух контрольных групп. При этом ДНК ВГЧ-6 была обнаружена в образцах сыворотки 10 из 30 пациентов с РС. У семи пациентов за время проведения исследования произошло обострение течения РС. Из них у четырех пациентов обнаружена ДНК ВГЧ-6 в образцах сыворотки крови [58].

Исследования образцов ЦСЖ у 15 пациентов с различными формами течения РС показали наличие анти-HHV-6 IgG у 3 из 8 пациентов с ППРС и у одного из семи с РРС. Помимо этого, после проведенной масс-спектрометрии было обнаружено 10 пептидов со 100% -ной гомологией с основным капсидным белком ВГЧ-6А [52].

Анализ склеротических бляшек из посмертных тканей мозга пациентов с РС и образцов нервной ткани здоровых лиц, выполненный Cermelli и соавт. [73] показал, что из 44 образцов здоровых лиц, у 7 были выявлены ДНК последовательности, характерные для ВГЧ-6. При этом у пациентов с РС вирусная ДНК была обнаружена в 37 из 64 образцов. Факт более широкого распространения ДНК ВГЧ-6, по мнению авторов, может указывать на участие данного вируса в патогенезе РС.

Определение уровня свободной ДНК ВГЧ-6 в ЦСЖ и одновременное измерение титра анти- ВГЧ-6 IgG, анти- ВГЧ-6 IgM в плазме пациентов с РС и контрольной группе показало, что у пациентов с РС уровень анти- ВГЧ-6 IgG в сравнение с контролем повышен: 78,2% против 76,4%. Уровень анти- ВГЧ-6

IgM также повышен: 34,6% против 6,5% соответственно. Уровень свободной ДНК ВГЧ-6 в ЦСЖ был выше у пациентов с РС, чем в контрольной группе: 60,2% против 14,6% [171].

Проведен ряд исследований, направленных на изучение иммунного ответа организма на ВГЧ-6 инфекцию, а также на выявление генетических особенностей пациентов с РС, инфицированных данным вирусом. Была обнаружена значительная связь, между выделением трансактиватора МНС II класса (СИТА/МНС2ТА) и инфекцией ВГЧ-6 в активной фазе. Высказывается предположение, что вирус может использовать МНС2ТА, как способ уклонения от иммунного ответа, поскольку этот фактор контролирует экспрессию МНС II клетками иммунной системы [52]

Также у больных РС, которые имели признаки активации ВГЧ-6А, в 50% случаев был обнаружен аллель гена МНС2ТА – rs4474С, в целом встречающийся довольно редко, но при этом гораздо чаще, чем у пациентов без реактивации HHV-6А [52] При этом, пациенты, несущие в своей ДНК данный ген, не поддаются терапии β -интерферонами. В дальнейшем было установлено, что у пациентов с реактивной инфекцией HHV-6 уровень mRNA МНС2ТА до начала лечения значительно снижен и повышается в ответ на терапию β -интерферонами и с исчезновением вируса из сыворотки крови. В итоге, авторы сделали вывод, что МНС2ТА в активную фазу способен снижать экспрессию ВГЧ-6А, а введение β -интерферонов может подавлять ВГЧ-6А инфекцию. Таким образом, отсутствие в сыворотке крови ВГЧ-6А и одновременное повышение уровня mRNA МНС2ТА можно расценивать, как признаки хорошего ответа на терапию β -интерферонами [52,86,101,102,143].

Вышеперечисленные исследования свидетельствуют о наличии связей между реактивацией ВГЧ-6 инфекции и обострением или прогрессированием течения РС. Рядом исследователей высказывается идея о том, что в этиопатогенезе РС один патоген не может быть определен как ведущий фактор [96,125]. Вероятнее всего, что одновременное воздействие различных вирусов на организм способно влиять на процессы активации аутореактивных Т-клеток

с конечным поражением клеток ЦНС [78,125], что требует дальнейшего изучения.

1.5. Вирус простого герпеса 1, 2 типа и РС

ВПГ относится к подсемейству α -герпесвирусов и представлен двумя разными серотипами – ВПГ-1 и ВПГ-2. Первичное заражение ВПГ-1 происходит на ранней стадии жизни и обычно протекает бессимптомно. Наибольшая распространенность инфекции ВПГ-1 встречается у детей в возрасте от шести месяцев до трех лет. В зрелом возрасте 70%-90% людей имеют антитела к вирусу герпеса 1 типа. ВПГ 2 передается преимущественно половым путем.

Патогенная роль вирусов простого герпеса при рассеянном склерозе по-прежнему остается неясной. Sanders V.J. и соавт. [178], еще в 1996 году изучили наличие ВПГ-1 и ВПГ-2 в посмертных образцах головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом и в контрольной группе с использованием полимеразной цепной реакции. 46% (17/37) случаев РС имели образцы, которые были положительными по ВПГ (против 28% в контроле).

Исследования показали, что ВПГ-1 реактивируется в периферической крови пациентов с РС во время обострения и, возможно, играет роль в инициировании обострений рассеянного склероза [95]. Учеными из Великобритании было установлено, что серопозитивность к ВПГ 2 значительно выше у больных РС в возрасте 35-64 лет, по сравнению с общей популяцией. Известно, что есть прямая корреляция между количеством половых партнеров и серопозитивностью по вирусу простого герпеса 2 типа. Авторы предполагают, что персистенция ВПГ-2 у пациентов с РС может указывать на более высокое число половых партнеров [109]. По данным Najafi S. и соавт. [148], ДНК ВПГ 1, 2 типов достоверно чаще обнаруживалась в сыворотке крови у больных РС (45, 1%) в сравнении со здоровыми добровольцами (3,4%), $p < 0,001$. Частота обнаружения IgG антител к ВПГ не различалась между основной группой и контролем.

Однако роль ВПГ в этиопатогенезе при рассеянном склерозе по-прежнему остается неоднозначной. В исследовании, опубликованном в 2009 году Franciotta D. и соавт. [98], при скрининге на герпес-вирусы, патогенные для человека (включая ВПГ 1, 2 типов), у 54 больных РС в сыворотке крови и парной спинномозговой жидкости, все образцы ЦСЖ и крови были отрицательными. По данным систематического обзора и метаанализа, обобщившим результаты 8 исследований 1756 пациентов с РС и 6429 человек контроля, обнаружены достоверные различия в серопревалентности IgG против ВПГ 2 типа (ОР 1,764, 95% ДИ: 1,410–2,206, $p=0,001$) между пациентами с РС и контрольной группой [207]. Однако, авторами не было показано значительной статистической разницы в серопревалентности IgG против ВПГ 1 типа (ОР 1,166, 95% ДИ: 0,737–1,845, $p=0,51$) между пациентами с РС и контрольной группой.

Следует особо отметить, что ВПГ 1, 2 типов способны активировать эндогенные ретровирусы человека (human endogenous retroviruses, HERVs), роль которых в патогенезе РС активно изучается в последние годы. Особое внимание привлекает ретровирус семейства W HERVs, ассоциированный с РС (HERV-W/MSRV). Ruprecht K. и соавт. [175], было показано, что белки *gag* и *env* HERV-W индуцируются ВПГ 1 типа в клетках эндотелия и нейронах головного мозга *in vitro*. Трансактивация белков HERV-W с помощью ВПГ-1 может повысить их потенциальные олигодендротоксические и иммунопатогенные эффекты, представляя механизм, посредством которого ВПГ-1 и, возможно, другие герпесвирусы, связанные с РС, могут быть связаны с патогенезом этого заболевания [166]. Рассматривается также роль молекулярной мимикрии эпитопа gB гликопротеина ВПГ-1, участие в иммунновоспалительном процессе, индуцированном вирусом цитотоксических Т-лимфоцитов и ИЛ-6 [191].

1.6. Вирус ветряной оспы и РС

Вирус ветряной оспы/вирус варицелла-зостер (ВВЗ) – альфа-герпесвирус, представитель семейства *Herpesviridae* - нейротропный вирус, который

заражает только людей. Может вызывать широкий спектр нарушений на протяжении жизни человека. Наиболее часто ВВЗ становится причиной ветряной оспы и опоясывающего лишая. Ветряной оспой чаще болеют дети, как правило, в результате первичного инфицирования, после чего вирусы практически в 100% случаев пожизненно персистируют в нейронах чувствительных спинальных ганглиев или черепных нервов. Они сохраняют способность к реактивации и могут обусловить развитие опоясывающего герпеса, а в редких случаях менингоэнцефалита, миелита, вентрикулита, васкулопатии и васкулита с возможностью развития инсультов [16, 203]. Опоясывающий герпес встречается примерно у 1% населения в целом, но чаще болеют лица пожилого возраста и лица с ослабленным иммунитетом.

Некоторые эпидемиологические данные свидетельствуют о корреляции между уровнями заболеваемости ВВЗ и РС. Проведенные исследования показали более высокую распространенность серопозитивности ВВЗ у пациентов с РС по сравнению с общей популяцией [117, 186, 203]. В частности, в странах, где низка заболеваемость «ветрянкой», распространенность РС также невелика.

Наличие ДНК вируса ветряной оспы было обнаружено в мононуклерных клетках крови [156] и ЦСЖ [141, 187] пациентов с ремиттирующим РС. В 2008 году Sotelo J. и соавт. [187], при использовании электронной микоскопии обнаружили частицы вируса ветряной оспы в ЦСЖ жидкости больных РС в первые несколько дней обострения. При этом вирусные частицы не выявлялись в образцах ЦСЖ у пациентов с РС в ремиссии или у лиц контрольной группы.

В дальнейшем этой группой авторов был проведен ряд исследований, подтверждающих роль ВВЗ в этиопатогенезе РС [186]. Было обследовано 52 пациента с достоверным РС, в качестве контроля были включены 21 пациент с воспалительными или функциональными неврологическими расстройствами. ДНК вируса ветряной оспы была выявлена у всех пациентов с РС, изученных во время обострения, в ЦСЖ (100%) и в периферической крови – у 90%. Однако ДНК ВВЗ была обнаружена в ЦСЖ только у 5 пациентов РС (31%) во

время ремиссии и у 19% -в крови. Была обнаружена ДНК ВВЗ, но в меньших количествах в ЦСЖ (83%) и в периферической крови (33%) у пациентов с ППРС. Напротив, ВВЗ не был обнаружен ни в ликворе, ни в крови, ни в одном из контролей. Результаты других тестируемых герпес-вирусов были одинаковыми у пациентов с РС и в контроле [186]. Однако, ранее другой группе ученых, во главе с Виргооп М.Р., которые также использовали электронную микроскопию и методику ПЦР, не удалось выявить присутствие вирусных частиц или ДНК ВЗВ в ЦСЖ больных РС или в острых бляшках [71].

Для изучения возможной роли вирусов в патогенезе РС Mancuso R. и соавт. [140], определяли наличие геномных последовательностей вирусов в ЦСЖ в качестве маркеров репликации возбудителя в пределах ЦНС. Для этого исследования были отобраны 85 образцов ЦСЖ: 38 — у пациентов с РС, 28 — у пациентов с другими неврологическими заболеваниями и 19 образцов у лиц без патологии ЦНС. В материале ЦСЖ определяли наличие фрагментов ДНК вируса опоясывающего герпеса, ВПГ 1 и 2 типов, ВЭБ, ЦМВ, JC вируса и ВГЧ-6 типа. ДНК вируса опоясывающего герпеса достоверно более часто определялась в ЦСЖ пациентов с РС (31,6%), по сравнению с 10,7% пациентами, страдающими другой неврологической патологией. В ЦСЖ лиц без патологии ЦНС ДНК ВВЗ не определялась.

Геномные последовательности ВПГ 1 и 2 типа, ЦМВ, ВЭБ, JC вируса и ВГЧ 6-го типа выявлялись с одинаковой частотой у пациентов с РС и больных с другой неврологической патологией. Следует отметить, что у 4 пациентов с рассеянным склерозом определялась микст-инфекция (ВВЗ + JC вирус, ВВЗ+ВГЧ 6 типа) [140].

В популяционном исследовании, опубликованном группой иранских исследователей [118], было обследовано 800 пациентов с РС, а также 1000 здоровых добровольцев, чтобы определить титры антител против ЦМВ и ВВЗ методом иммуноферментного анализа (ИФА). Результаты показали значительно более высокую серопозитивность анти-ЦМВ и анти-ВЗВ IgG в сыворотке крови у пациентов РС ($p < 0,001$). Имеются отдельные сообщения

о связи между реактивацией ВВЗ-инфекции и обострением или прогрессией РС. Ordoñez G. и соавт. [156], сообщают о том, что различные клинические формы РС ассоциированы с разным течением ВВЗ-инфекции

Первичная инфекция или реактивация ВВЗ может вызвать неврологические осложнения, которые обычно приводят к интратекальной продукции специфических антител. Однако увеличение титра ВВЗ-антител также обнаружены у более чем половины больных с РС, где они считаются частью полиспецифического интратекального иммунного ответа, который связан с воспалительным процессом в ЦНС [69,93].

Otto C. и соавт. [158] сравнили фракции интратекальных ВВЗ-специфических IgG среди всех IgG в ЦСЖ у пациентов с КИС/РС и больных с реактивацией ВВЗ-инфекции и установили, что в последнем случае фракции анти-ВВЗ АТ были в среднем в 35 раз выше, чем у пациентов с КИС/РС (45% против 1,3%). Таким образом, ученые показали, что доля интратекально продуцируемого ВВЗ-специфического IgG и общего интратекально продуцируемого IgG различается у пациентов с реактивацией ВВЗ и пациентов РС, без таковой.

Kang J.H. и соавт. [117], установили значительно более высокий риск развития РС в течение 1 года после заражения ВВЗ, в сравнении с контрольной группой. Значительная часть пациентов с РС чаще, чем сходная по возрасту общая популяция, сообщают об одном или нескольких эпизодах опоясывающего герпеса. По данным, Manouchehrinia, A. и соавт. [142], большинство (56%) пациентов перенесли ВВЗ-инфекцию в относительно короткий интервал (медиана 8 лет) до дебюта РС, подтверждает положением Kang J.H. и соавт. [117], рассматривающих ВВЗ как фактор риска развития РС. Кроме того, Zhu G. и соавт. [210], провели двухвыборочный менделевский рандомизационный анализ для изучения связи ветряной оспы с РС, используя сводную статистику из исследований ассоциаций по всему геному (GWAS). Информация была получена из базы данных Международного консорциума по генетике РС (IMSGC) и включала 14 802 случая РС и 26 703 контрольных

группы. Выявлена значимая связь между генетически предсказываемой ВЗВ и риском РС (ОШ = 35,27, 95% ДИ, 22,97-54,17, $p=0,001$), что также позволяет обсуждать участие ВВЗ в развитии РС.

1.7. Цитомегаловирус и РС

Цитомегаловирус относится к бета-герпевirusам и имеет самый большой геном из всех известных вирусов, способных поражать человека. Человек - его единственный резервуар. Первичное инфицирование очень часто протекает бессимптомно. Антитела к ЦМВ обнаруживаются у 60-100% взрослого населения различных стран, а по некоторым данным более 70% детей в возрасте до 10 лет уже инфицированы ЦМВ [10,72].

Интересно, что для этого вируса ещё в 1983 была показана отрицательная корреляция между РС и ЦМВ – при наличии повышенного титра антител в крови к цитомегаловирусу вероятность развития РС уменьшается [68]. Последующие работы в основном подтверждали эти наблюдения [192,200]. Так, в метаанализе было показано, что серопозитивность к ЦМВ была связана с уменьшением риска рассеянного склероза (ОР = 0,73 (0,58-0,92 95% ДИ), $p=0,005$) с учетом возраста, пола, курения, солнечного света, титра анти-EBNA-1 АТ и генотипа HLA-A*02 и DRB1*15 [192]. При исключении из анализа лиц моложе 18 лет, протективный эффект ЦМВ-инфекции сохранялся. При исследовании плазмы крови методом ПЦР было показано, что частота ДНК ЦМВ у пациентов с РС была значительно выше, чем у здоровых лиц ($p<0,001$). При этом системная ЦМВ-инфекция была обнаружена у 25,5% больных РС против 3,2% в контроле [177]. Инфекция ЦМВ играет защитную роль при РС и снижает риск его возникновения [106]. После заражения ВЭБ риск развития РС увеличился в 32 раза, но не повышается после инфицирования ЦМВ, передающегося аналогичным образом [63]. Низкая ЦМВ-серопозитивность достоверно чаще наблюдалась у пациентов с ранним дебютом РС ($p<0,01$), независимо от продолжительности заболевания [46].

Однако остается неясным, влияет ли это на течение самого заболевания [149]. Показано, что ЦМВ может оказывать позитивное влияние на РС, снижая

степень прогрессирования инвалидизации [144]. Имеются данные, что высокий титр сывороточных антител к ЦМВ у больных РС коррелирует с низким уровнем нейродегенеративных биомаркеров в сыворотке крови и ЦСЖ, уменьшением времени до развития первой ремиссии и снижением риска инвалидизации пациентов [131], включая долгосрочный прогноз [77]. Полагают, что повышенные титры анти-ЦМВ IgG коррелируют с благоприятной клинической картиной и результатами МРТ у больных РС [97].

Имеются определенные доказательства, что рост числа аутоиммунных заболеваний у молодых людей в развитых странах, в том числе рассеянного склероза, связан с гигиеническими условиями и уровнем жизни. Согласно «гигиенической гипотезе», современное увеличение аллергических и аутоиммунных заболеваний является результатом профилактики, вакцинации или задержками в инфицировании детскими инфекциями, что препятствует естественному развитию иммунной системы. Детские инфекции, которыми дети болеют минимум на протяжении десяти тысяч лет, играют важную роль в настройке здорового иммунитета.

В многоцентровом исследовании по методу случай-контроль [125] ученые пытались определить, связана ли серопозитивность к ЦМВ с РС у чернокожих, белых и латиноамериканцев, и влияют ли на показатели уровень дохода и грудное вскармливание. Выяснилось, что рождение в стране с низким или средним уровнем дохода ассоциировалось со значительно меньшим риском для РС среди латиноамериканцев ($p=0,02$). Серопозитивность к ЦМВ была связана со значительно сниженным риском для РС/КИС среди латиноамериканцев ($p=0,004$), но не среди чернокожих ($p=0,95$) или белых ($p=0,96$). Положительная ассоциация между ЦМВ и РС у латиноамериканцев не уменьшались при учете грудного вскармливания. Связь между наличием цитомегаловирусной инфекции в анамнезе и риском рассеянного склероза подтверждает «гигиеническую гипотезу».

По данным Waubant E. и соавт. [202], у детей, инфицированных ранее ЦМВ и имеющих в сыворотке крови анти-ЦМВ IgG-АТ, значительно снижен

риск развития РС ($OR=0,27$, $p=0,004$); серопозитивность по ВЭБ, наоборот, ассоциировалась с увеличенными шансами РС ($OR=3,78$, $p=0,004$). Таким образом, ВЭБ значительно повышает, а ЦМВ напротив, снижает риск развития РС. Большинство исследований подтверждают «защитную» роль цитомегаловируса. ЦМВ вероятно, способен вызывать некоторые иммуномодулирующие механизмы уклонения, которые могут снижать иммунную реактивность у пациентов с РС. Однако его потенциальное влияние на рассеянный склероз требует дальнейшего изучения.

1.9. Цитокины при РС

Цитокины – группа регуляторных пептидов, которые синтезируются и секретируются клетками иммунной системы и другими типами клеток организма человека [28]. К цитокинам относятся: интерлейкины (ИЛ), интерфероны (ИНФ), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), хемокины, колониестимулирующие факторы, факторы роста и другие. Как правило, в организме человека синтез цитокинов начинается в ответ на повреждение тканей или инфекцию. Полагают, что цитокины действуют по эстафетному принципу: воздействие цитокина на клетку вызывает в ответ выработку других регуляторных пептидов (цитокиновый каскад). Такой принцип действия позволяет не только регулировать иммунный ответ, но и амплифицировать его, вовлекая в иммунную реакцию все возрастающее число клеток [28].

По механизму действия цитокины можно условно подразделить на следующие группы: провоспалительные (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-25, ИЛ-31, ФНО- α , ИНФ- γ) продуцируются и действуют на иммунокомпетентные клетки, инициируя воспалительный ответ. Многие авторы отмечают, что их высокий уровень является отражением активности и тяжести патологического процесса. Классическими противовоспалительными цитокинами являются ИЛ-4, ИЛ-10, TGF β и др.). Они регулируют специфические иммунные реакции и ограничивающие развитие воспаления. Спектры биологических активностей цитокинов в значительной степени перекрываются: один и тот же процесс может стимулироваться в клетке более

чем одним из них. Для поддержания гомеостаза в организме человека необходим динамический баланс между про- и противовоспалительными цитокинами.

Цитокины рассматриваются в качестве важных медиаторов иммуновоспалительного процесса при РС. Полагают, что дисбаланс продукции про- и противовоспалительных цитокинов лежит в основе развития обострений РС и прогрессирования болезни [55]. В литературе имеются работы, посвященные исследованию продукции ряда цитокинов у детей и взрослых, больных РС. При этом наиболее хорошо изучено клинико-патогенетическое значение ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, ИЛ-23, ФНО- α и ИНФ- γ с применением различных (униплексных и мультиплексных) технологий лабораторного анализа [5,34,79,80,103,147]. При этом вопросы, касающиеся баланса про- и противовоспалительных цитокинов у больных РС, до сих пор остаются недостаточно раскрытыми

Значение других цитокинов, в частности ИЛ-31 и ИЛ-33, в патогенезе РС изучено недостаточно и представлено только данными из зарубежных источников [50,75,82,99,136,185]. Известно, что продукция цитокинов является важной составляющей врожденного иммунного ответа при вирусных инфекциях, включая герпес-вирусы [14,43]. Взаимосвязи продукции отдельных цитокинов и герпес-вирусных инфекций посвящены немногочисленные исследования, касающиеся детей больных РС [15,34]. При этом, как в России, так и за рубежом не проводилось определение цитокинов в сыворотке крови при реактивации герпетической инфекции у взрослых больных РС и оценка их клинического значения в периоды обострения и ремиссии болезни.

1.10. Заключение

На сегодняшний день, говоря о герпес-вирусах и РС, нельзя свести весь объем знаний, накопленный специалистами, к упрощенной формулировке: «конкретный вирус вызывает конкретное заболевание». Полагают, что инфицирование некоторыми вирусами (или несколькими вирусами) может привести у генетически предрасположенных людей к дисбалансу в работе

иммунной системы и, как следствие, развитию иммуновоспалительного процесса и РС. До настоящего времени остаются не до конца изученными особенности клиники, характера течения, а также эффективность и переносимость терапии РС при наличии ПГВИ. Учитывая высокую распространенность герпес-вирусных инфекций у больных РС, изучение клинико-диагностических и терапевтических аспектов болезни, а также про- и противовоспалительных цитокинов в сочетании с ПГВИ является своевременным и актуальным.

Глава 2. МАТЕРИАЛ 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) на базе Научно-образовательного центра демиелинизирующих заболеваний в ГБУЗ ЯО «Клиническая больница №2» г. Ярославля в соответствии с планом научно-исследовательских работ. Протокол обследования больных одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава РФ, протокол №1 от «10» октября 2013 года.

2.1. Характеристика обследованных больных РС и здоровых доноров, включенных в исследование

Набор пациентов в исследование проводился на основании нижеперечисленных критериев включения:

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 невключения 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 могли бы оказать влияние на пациента в период проведения исследования, общий прогноз, а также на результаты лабораторных и инструментальных методов исследования;

5. Выраженное интеллектуально-мнестическое снижение (когнитивные нарушения);

6. Любые психические заболевания, включая суицидальные мысли в анамнезе;

7. Период беременности и лактации.

8. Нежелание пациента продолжать наблюдение и/или участвовать в определенных процедурах исследования, изложенных в информированном согласии или отсутствие добровольного информированного согласия

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 $37,74 \pm 11,04$ года (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). Длительность РС на момент осмотра варьировала от 6 месяцев до 20 лет, составляя в среднем $8,53 \pm 7,47$ лет. 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.

На момент включения в исследование 98 человек (80%) получали терапию ПИТРС первой линии. 60 (61,2%) человек находились на терапии ИНФ- β . Из них ИНФ- β 1a получали 31 (51,7%) пациент, а ИНФ- β 1b – 29 (48,3%) человек. 38 (38,8%) больных получали глатирамера ацетат (ГА). 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 (таблица 2.1). В нее вошли лица без хронических неврологических заболеваний и соматической патологии в стадии обострения. Всем добровольцам проводился стандартный неврологический осмотр и тщательный сбор анамнеза с целью исключения заболеваний, способных повлиять на результаты иммунологического обследования. Согласно результатам проведенного обследования, в группе доноров патологии выявлено не было.

Таблица 2.1. Распределение исследуемых групп по полу и возрасту (на момент включения в исследование).

Признак	Всего (n)	Возраст, лет ($M \pm \sigma$)	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), которая имела место у всех (100%) больных данной группы.

2. Группа больных РС без признаков реактивации ПГВИ, предшествующей обострению (группа сравнения) – 93 человека. Критериями включения служили наличие достоверного РС и подтвержденные клинико-анамнестическими данными и серологическими методами исследования отсутствие реактивации ПГВИ, предшествующей обострению. 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.

2.2. Методы исследования

Всем участникам исследования проводилось стандартное клиническое терапевтическое и неврологическое обследование, включающее в себя оценку жалоб, сбор анамнеза жизни и анамнеза заболевания, с последующей оценкой имеющейся симптоматики по специализированным шкалам. В анамнезе заболевания особое внимание уделялось факторам, возможно инициирующим демиелинизацию, в том числе перенесенным герпесвирусным заболеваниям. С целью уточнения факторов риска развития и обострений РС, был разработан специальный опросник (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

(см. Приложение 1). Также производился осмотр на наличие герпетических высыпаний.

2.2.1. Оценка неврологического статуса больных РС

Клиническая оценка неврологического статуса проводилась всем пациентам с РС с использованием двойной оценочной системы J. F. Kurtzke: шкалы неврологического дефицита (FSS) и расширенной шкалы инвалидности (EDSS), являющихся в настоящее время основными для оценки тяжести неврологических проявлений РС (см. Приложение 2 и 3).

Оценка типа течения заболевания проводилась путем деления на ремиттирующий РС (РРС), первично-прогрессирующий (ППРС), вторично-прогрессирующий (ВППРС) и ремиттирующе-прогрессирующий РС [1].

Обострение - субъективные (сообщаемые пациентом) и/или объективные (выявляемые при неврологическом осмотре) симптомы, характерные для острого воспалительного демиелинизирующего процесса в ЦНС (фокального или мультифокального), наблюдавшиеся в прошлом или имеющиеся в настоящее время, с острым или подострым началом, длительностью свыше 24 часов, при условии отсутствии лихорадки или признаков инфекционного заболевания.

Ремиссия - это отчетливое улучшение состояния больного РС в виде уменьшения выраженности или исчезновения симптома и/или симптомов, которое должно длиться не менее 24 часов; при длительности ремиссии более 30 дней она может быть определена как стойкая (Клинические рекомендации РС, 2018 г.).

На момент проведения исследования, большая часть большая часть пациентов (100 человек – 81,9%) находилась в стадии ремиссии, а в стадии обострения было 22 (18,1%) больных.

В соответствии с классификацией Lublin F. (2013), пациенты, имеющие РРС, были поделены на активный РС (55,0%) и неактивный РС (45,0%). Активный РС устанавливался на основании следующих критериев: наличие 1 и более инвалидизирующих обострений в течение 1 года и/или появление на

МРТ 1 и более новых очагов, накапливающих гадолиний, или появление новых или увеличение старых очагов в режиме T2 в сравнении с проведенным недавно МРТ. Также среди больных с активным РС дополнительно учитывались пациенты с высоко активным РС (2 и более обострений в год, установленных на основании вышеизложенных критериев).

Учитывались также основные показатели течения заболевания - первые симптомы, длительность первой ремиссии (ПР), возраст больного к периоду начала болезни, сумма неврологического дефицита по шкале Курцтке (СНД), количество и тяжесть обострений. Лёгкие обострения РС классифицировались при увеличении неврологического дефицита по шкале EDSS на 0,5-1 балл; средние- на 1-2 балла; тяжелые – более чем на 2 балла. Среднегодовая частота обострений (СЧО) равнялась отношению количества обострений заболевания к длительности этого периода, выраженного в годах.

Скорость прогрессирования (СП) болезни рассчитывалась как отношение степени инвалидизации (EDSS) в баллах к длительности болезни в годах (балл/год). По темпу прогрессирования были выделены: медленный темп - менее 0,25 балл/год, умеренный 0,25-0,75 балл/год, быстрый - более 0,75 балл/год. Так называемый «индекс прогрессирования», отражающий скорость нарастания неврологического дефицита (СННД), рассчитывался как отношение показателя FSS (СНД) к длительности заболевания, выраженной в годах. Для оценки прогноза РС вычислялся временной интервал до наступления стойкой инвалидности (оценка по шкале EDSS=3 балла), продолжительность первой ремиссии, время до наступления вторичного прогрессирования.

В данном исследовании, у большинства больных РС наблюдался моносимптомный дебют заболевания – 90 больных (74%), полисимптомный – у 32 больных (26%). Частота встречаемости отдельных неврологических синдромов (изолированно или в сочетании) в дебюте рассеянного склероза у больных исследуемой группы была представлена следующим образом: ретробульбарный неврит (РБН) - в 30%, поражение стволовых структур – в 27%, поражение пирамидного тракта - в 20%, мозжечковые нарушения – в 21%,

чувствительные нарушения – в 33%, дисфункция тазовых органов – в 2%, нарушения ВНД – 1% (таблица 2.2.).

Таблица 2.2. Симптомы поражения в дебюте заболевания (по шкале FS).

Симптомы в дебюте заболевания	Ретробульбарный неврит	Стволовые нарушения	Двигательные нарушения	Мозжечковые нарушения	Чувствительные нарушения	Тазовые нарушения	Нарушение ВНД	Моно-симптомный дебют	Поли-симптомный дебют
N=122	36	33	24	26	40	3	1	90	32
%	30%	27%	20%	21%	33%	2%	1%	74%	26%

Традиционно при РС доброкачественными вариантами манифестации считается дебют с РБН и сенсорных нарушений или их сочетание. Таким образом, у 53% больных исследуемой группы наблюдался доброкачественный вариант манифестации.

При оценке неврологического статуса (по шкале Курцтке), у большинства пациентов преобладали симптомы поражения пирамидного тракта – 81%. Наиболее часто встречались пирамидная недостаточность (в виде оживления рефлексов, появления патологических рефлексов, повышения мышечного тонуса) – 36% и нижний парапарез (22%); реже диагностировались скрытые парезы (9%), тетрапарезы (7%), монопарезы (7%), трипарезы (5%), гемипарезы (2%). Также у большинства пациентов (78%) выявлялись симптомы поражения мозжечковой системы: в виде легкой (48%), умеренной (26%) и выраженной (4%) атаксии. Чувствительные нарушения на момент исследования обнаруживались у 40% обследуемых пациентов; наиболее частыми проявлениями были полинейропатия (15%) и радикулопатии (13%), в том числе симптом Лермитта (у 3%), реже встречались проводниковые

расстройства чувствительности (8%), «мозаичные» чувствительные нарушения (1%).

Поражение зрительного нерва в виде оптического неврита встречалось у 35% больных РС. Симптомы поражения черепно-мозговых нервов при осмотре были выявлены у 28% пациентов: глазодвигательные нарушения, бульбарный синдром, невропатия лицевого нерва, поражение тройничного нерва. Нарушение функции тазовых органов выявлялось у 20% больных в виде императивных позывов, задержки/недержания мочи. Нарушение высших корковых функций в виде жалоб на снижение памяти, затруднения концентрации и внимания отмечалось у 8,2% пациентов.

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). Большая часть больных РС (88 человек (72%)) были полностью амбулаторными (не требовали поддержки или опоры при ходьбе и не имели ограничений в проходимой дистанции). В связи с этим уровень EDSS у данных больных определялся комбинацией баллов по шкале оценки функциональных систем по Куртцке. У 34 (28%) больных РС имелось ограничение в самостоятельном прохождении дистанции (менее 500м), либо требовалась одно- или двусторонняя поддержка, что являлось определяющим фактором при подсчете EDSS.

Для оценки нежелательных побочных явлений терапии ПИТРС использовался «Опросник для определения побочных эффектов терапии ПИТРС», разработанный Касаткиным Д.С. (ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России) (см. Приложение 4). Тяжесть большинства побочных эффектов, согласно данному опроснику, оценивалась с помощью четырехбалльной шкалы: 0 баллов – отсутствие, 1 балл – легкие, 2 балла – умеренные, 3 балла – выраженные проявления. Наиболее частым общим побочным эффектом терапии ПИТРС считается гриппоподобный синдром (ГПС). ГПС устанавливается при наличии по меньшей мере двух из следующих нежелательных явлений: повышение температуры тела, озноб, миалгия,

артралгия, потливость, усталость, усиливающаяся после инъекции. Каждый симптом оценивался от 0 до 3 баллов, наличие синдрома устанавливается, если сумма баллов выше 9 (максимум 21) [18].

2.3. Инструментальные методы исследования

Инструментальные методы исследования включали в себя первичную и повторную МРТ головного, и, по показаниям, спинного мозга в сроки от 12 до 24 месяцев. Для проведения МРТ использовался томограф «SIEMENS Symphony» 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 на базе лечебно-диагностического центра Международного института биологических систем имени Сергея Березина (ЛДЦ МИБС, г. Ярославль).

2.4. Лабораторные методы исследования

2.4.1. Определение антител к вирусам группы герпеса в сыворотке крови

Данная часть работы выполнена совместно с д.м.н. Касаткиным Д.С. (ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России) и профессором, д.м.н. Барановым А.А. (ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России). Всем больным РС и группе контроля было проведено исследование сыворотки крови для определения уровня типоспецифических антител IgM и IgG к ВПГ 1,2 типов, IgM и IgG к вирусу ВВЗ, IgM и IgG к капсидному антигену VCA ВЭБ, IgG к ранним антигенам EA и ядерному антигену NA ВЭБ, IgM и IgG к ЦМВ, IgG к ВГЧ 6 типа. Кровь забирали из локтевой вены натошак в 7–9 часов утра в количестве 9 мл в стандартные пробирки «Vacuette» с активатором свертывания и центрифугировали ее в течение 10–15 минут со скоростью 1500 об/мин. Полученную сыворотку аликвотировали по 1,0 мл в полипропиленовые пробирки (Эппендорф) и хранили в низкотемпературной морозильной камере при температуре минус 25–40°C.

Перед непосредственным анализом замороженные образцы быстро размораживались, прогревались при температуре +18 - +25 °C в течение 60 мин

и тщательно перемешивались до однородной консистенции. Определение специфических антител в сыворотке крови к герпес-вирусам проводили непрямым твердофазным иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов реактивов фирмы «Вектор-Бест», г. Новосибирск в клинико-диагностической лаборатории ООО «Сеть» г. Ярославль. В соответствии с инструкцией при определении антител к ВПГ 1,2 типа, ВВЗ, ВЭБ и IgM к ЦМВ референтными значениями считали коэффициент позитивности (КП) более 1 ЕД/мл, при определении IgG к ЦМВ - 0,25 РЕ/мл, при определении IgG к ВГЧ 6 типа- 0,2 РЕ/мл. Во всех случаях анализ проводился в полном соответствии с инструкцией к набору. Положительным результатом считалось превышение КП специфических иммуноглобулинов класса G (IgG) в 3 и более раза, низкий индекс авидности IgG (менее 50%) или появление в крови специфических иммуноглобулинов класса M (IgM) в сочетании с клиническими данными активация латентной герпетической инфекции. Интерпретация данных комплексного серологического тестирования на ВЭБ с применением ИФА производилась согласно общепринятым рекомендациям.

2.4.2. ПЦР исследование крови и ЦСЖ

Лабораторные исследования по выявлению специфических фрагментов ДНК группы герпесвирусов (ВПГ 1,2 типа, ВВЗ, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ 6,7 и 8 типов) произведены методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени в лаборатории CMD (Центра молекулярной диагностики Центрального НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва). Исследование крови произведено 20 пациентам, исследование ликвора - 16 пациентам.

2.4.3. Исследование олигоклональных полос IgG в сыворотке крови и ЦСЖ

С целью патогенетической диагностики, а также дифференциального диагноза РС и болезней с клеточно-белковой и белково-клеточной диссоциацией выполнялись общий анализ ЦСЖ, исследование на

олигоклональные полосы IgG в крови и ликворе (16 пациентов).

2.4.4. Исследование цитокинов в сыворотке крови

У 36 пациентов РС и 18 человек из контрольной группы проводилось определение 15-ти (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ 10, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-22, ИЛ-23, ИЛ-25, ИЛ-31, ИЛ-33, ИНФ- γ , ФНО- α , sCD40L) цитокинов проводилось с помощью мультиплексного анализа (технология xMAP). Исследование было выполнено на анализаторе BioPlex™ 200 System (Bio-Rad, США), с использованием реагентов производителя (тест системы Bio-Rad, США) в лаборатории трансляционной медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им Н.И. Пирогова МЗ России совместно с научным сотрудником, к.б.н. А.С.Артюховым.

2.5. Статистическая обработка материала

Результаты исследования заносились в специально созданную базу данных и обрабатывались с помощью программ анализа данных Microsoft Excel 2016 (описательная статистика) и программы Statistica 10,0 (Statsoft Inc., США). При обработке полученной в ходе исследования информации использовались методы описательной статистики: определение средних величин (M), стандартных отклонений (σ), доверительных интервалов средних при величине ошибки, медиана (Me), интерквартильный размах. Проверка нормальности распределения количественных данных проводилась с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Если количественные данные имели нормальное распределение, они были представлены в виде среднего значения, стандартного отклонения и 95% доверительного интервала ($M \pm m$ и 95% ДИ). Результаты, не подчиняющиеся нормальному распределению, были представлены с использованием медианы и интерквартильного размаха ($Me [Q1; Q3]$).

Для оценки достоверности различий между двумя независимыми группами по количественному признаку использовался критерий Манна-Уитни (U); между несколькими несвязанными группами - H -критерий Краскела-Уоллиса. Для сравнения выборок по качественному признаку и при оценке долей встречаемости признака - применялся метод χ^2 с поправкой Йетса. В

случае малых выборок (когда частота хотя бы в одной ячейке таблицы ожидаемых частот была меньше или равна 5) использовался точный критерий Фишера.

Для оценки достоверности различий между несколькими связанными группами по количественному признаку применялся критерий Вилкоксона. Для оценки сопряженности использовался ранговый корреляционный анализ с применением R-критерия Спирмена. Критический уровень значимости составлял $p < 0,05$.

Для построения ROC-кривых (Receiver Operator Characteristic), оценки отношения шансов (ОШ), диагностической чувствительности и специфичности лабораторных тестов применяли пакет прикладных программ MedCalc 14.8.1. (MedCalc Software, США).

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Распространенность персистирующей герпес-вирусной инфекции у больных РС

Поскольку специфические клинические проявления, которые позволяли бы определить тип ПГВИ, отсутствуют, для установления диагноза необходимо учитывать, как клинические, так и лабораторные показатели. Среди лабораторных тестов большое значение имеют данные ИФА. Наличие повышенного уровня Ат IgM и/или низкоavidных Ат IgG свидетельствует о реактивации ПГВИ.

В данном исследовании мы определяли антитела классов М и G к ВПГ 1 и 2-го типов, ВВЗ, ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ 6-го типа в крови больных РС и здоровых доноров. Результаты распространения ПГВИ представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1. Частота встречаемости IgG антител к герпес-вирусным инфекциям у больных РС и в группе контроля

Признак	ВПГ 1,2		ВВЗ		ВЭБ		ЦМВ		ВГЧ 6	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Больные РС, 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	

В ходе проведенного нами серологического скрининга, типоспецифические ВПГ 1,2 типа-IgG-АТ обнаруживались в крови 89% больных РС и 93% - группы контроля. Причем у 5 человек из группы РС-выявлялись положительные IgM-АТ, что свидетельствовало о реактивации вируса простого герпеса. У 8 пациентов с РС на момент осмотра было диагностировано обострение Herpes labialis, в контрольной группе - ни у одного.

Серопозитивность по ВВЗ была достоверно выше в группе РС по сравнению с контрольной группой (72% и 50% соответственно, $p=0,04$). По инфекции ВЭБ 100% больных РС были серопозитивны, а в группе контроля – 83% ($p<0,001$). При этом у 17 (14%) больных РС имелись признаки реактивации ВЭБ-инфекции по данным серологического исследования, подтвержденное присутствием в крови VCA-IgM в диагностически значимом титре в сочетании с повышением уровня антител к другим антигенам ВЭБ, что свидетельствует о реактивации хронической ВЭБ-инфекции. Примечательно, что лишь 3 «серопозитивных» пациентов указывали на факт перенесенного ими в прошлом инфекционного мононуклеоза, что вероятно свидетельствует о преимущественно бессимптомном первичном инфицировании ВЭБ.

Антитела к ЦМВ, напротив, встречались чаще в контрольной группе – у 90%, при РС – у 87%, однако разница не достигала уровня достоверности ($p=0,88$). У 2 больных РС при скрининговом исследовании выявились положительные Ig класса M, у одной пациентки – наблюдалась активная микст-инфекция ВПГ 2 + ЦМВ. Инфицированность ВГЧ 6 типа была сопоставима в обеих группах – 46%. Ни у одного из обследованных пациентов в группе контроля не наблюдалось повышенных IgM к вирусам герпеса либо клинических проявлений активной инфекции.

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 сравнении средних значений противогерпетических антител в сыворотке крови было выявлено, что в группе больных РС средние значения титров EBNA- IgG к вирусу Эпштейна-Барр *в 3,3 раза выше*, чем в контрольной

группе; ВПГ 1,2 типов-IgG – в 2,6 раза выше; ВВ3-IgG– в 2 раза выше, ЦМВ-IgG и ВГЧ 6 типа-IgG - достоверно не различались (таблица 3.2.).

Таблица 3.2. Значения (КП) IgG противогерпетических антител у больных РС и группы контроля, ($M \pm \sigma$)

Признак	Больные РС, (n=122)	Группа контроля, (n=30)
ВПГ 1,2 IgM	0,27±0,40	0,13±0,06
ВПГ1,2 IgG	8,76±4,58**	3,72±12,47
ВВ3 IgM	0,19±0,18	0,10±0,09
ВВ3 IgG	2,69±2,97*	1,08±0,49
ВЭБ VCA-IgM	1,64±2,88	0,63±0,08
ВЭБ VCA-IgG	12,91±5,88**	5,42±1,24
ВЭБ EA-IgG	0,73±1,89*	0,06±0,03
ВЭБ EBNA- IgG	253,61±132,78***	55,11±77,28
ЦМВ IgM	0,17±0,24	0,07±0,09
ЦМВ IgG	5,35±4,44	4,36±5,77
ВГЧ 6 типа	0,32±0,54	0,19±0,08

Примечание. *– $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, между пациентами РС и группой контроля

Также нами были изучены показатели гуморального противогерпетического иммунитета к ВЭБ у больных РС в целом и в группе контроля. Уровень антител VCA-IgG, EA-IgG, NA-IgG к антигенам ВЭБ был достоверно выше у больных РС, в сравнении со здоровыми добровольцами, а значения ВЭБ-IgM значимо не различались между группами (таблица 3.3. и рис.3.1.– 3.4.).

Таблица 3.3. Уровень (КП) IgG антител к ВЭБ у больных РС и в группе контроля, (Me, 25-й; 75-й перцентили)

Признак	Больные РС, (n=122)	ГК, (n=30)	Критерий Манна- Уитни	Критерий Коломогорова- Смирнова
ВЭБ VCA-IgM	0,8 [0,5; 1,05]	0,64 [0,54;0,70]	$p=0,13$	$p>0,05$
ВЭБ VCA-IgG	11,9[8,5; 18,0]	5,42 [3,87;6,32]	$p=0,0006$	$p<0,001$
ВЭБ EA-IgG	0,62[0,09;0,94]	0,06[0,5; 0,1]	$p=0,0008$	$p<0,001$
ВЭБ NA-IgG	258,4 [156,3; 323,7]	55,1 [2,85; 154,9]	$p=0,0003$	$p<0,001$

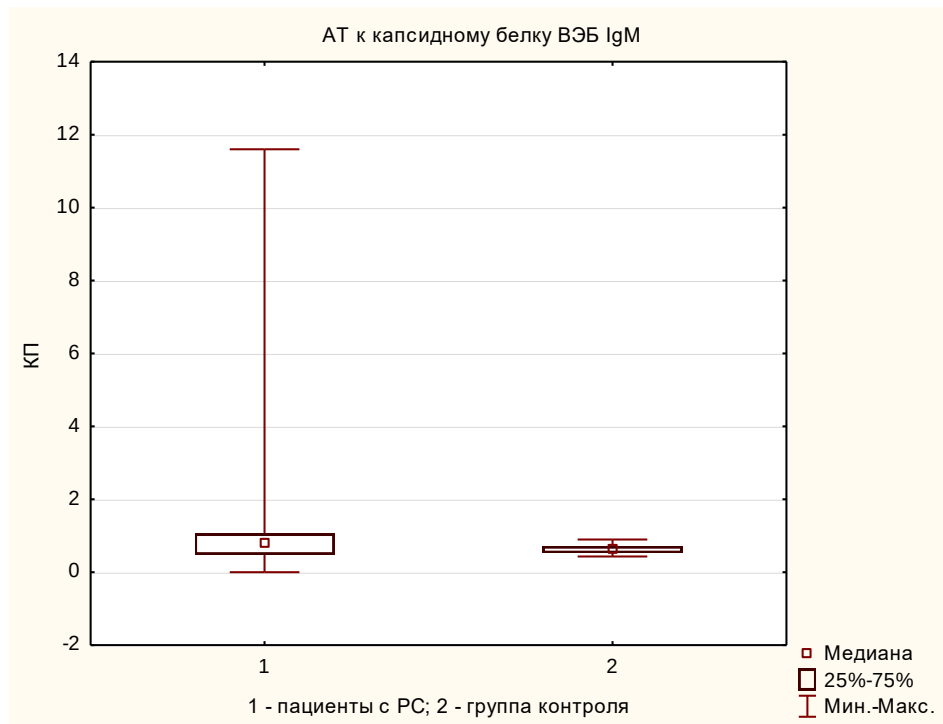


Рис. 3.1. Значения (КП) ВЭБ VCA-IgM у больных РС и группе контроля ($p > 0,05$)

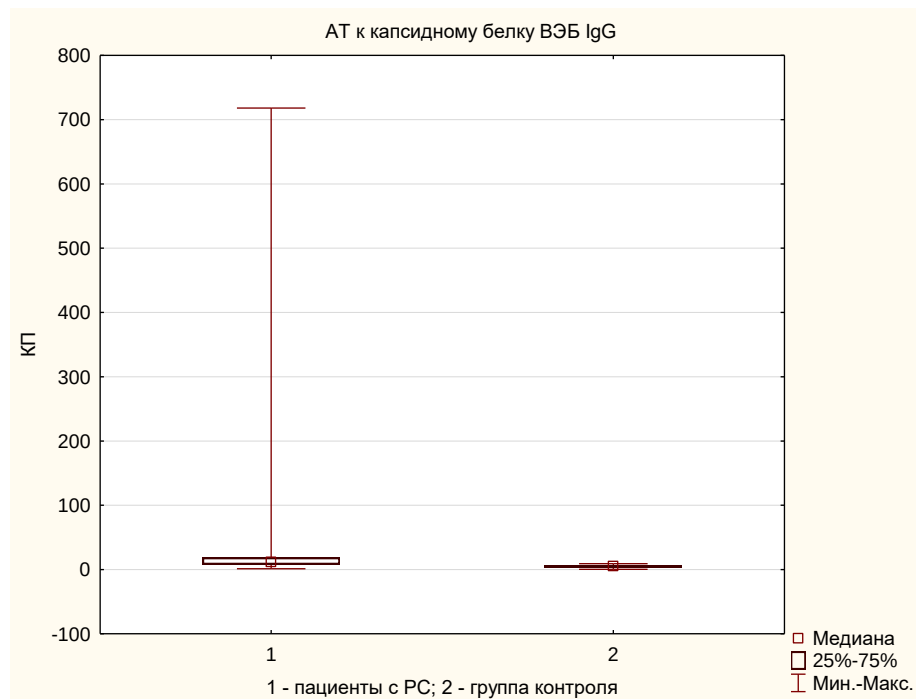


Рис. 3.2. Значения (КП) ВЭБ VCA-IgG у больных РС и группе контроля ($p < 0,001$)

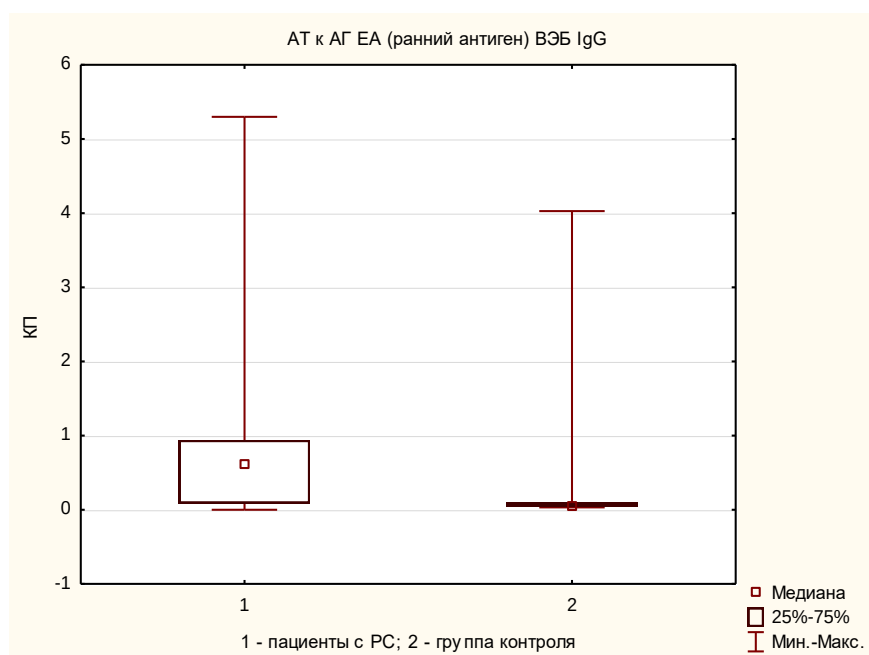


Рис. 3.3. Значения (КП) ВЭБ ЕА-IgG у больных РС и группе контроля ($p < 0,001$)

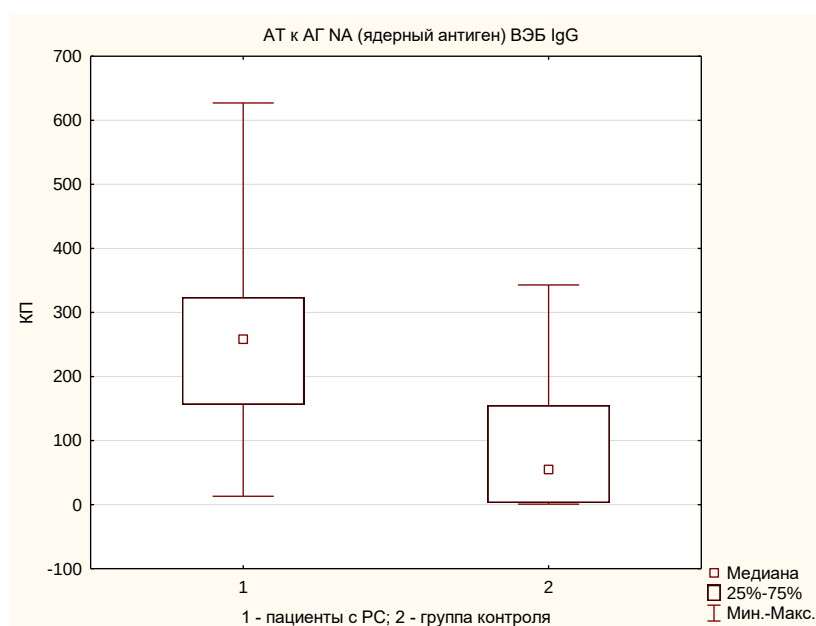


Рис. 3.4. Значения (КП) ВЭБ NA-IgG у больных РС и группе контроля ($p < 0,001$)

По данным анкетирования и объективного осмотра все больные РС были разделены на две группы: пациенты с вирус-ассоциированными обострениями (ВАО+) (реактивация ПГВИ, предшествовала обострениям РС) составили 1-ю группу ($n=29$, 24%), во 2-ю группу вошли больные без признаков реактивации

ПГВИ (ВАО-) на момент обострения (n=93, 76%). Обе группы были сопоставимы по возрасту, продолжительности заболевания, выраженности неврологического дефицита, длительности получаемой терапии.

Уровень IgG-АТ к капсидному, раннему и ядерному антигенам ВЭБ у больных с ВАО+ был достоверно выше, чем без такового (таблица 3.4.). Кроме того, значения данных антител к ВЭБ были достоверно выше в обеих группах пациентов РС, чем здоровых добровольцев. Уровень других антител значимо не отличался между сравниваемыми группами.

Таблица 3.4. Уровень (КП) антител к герпес-вирусам в группе больных РС с наличием и отсутствием ВАО, а также в группе контроля (Ме, 25-й; 75-й перцентили)

Показатель	ВАО +; n=29	ВАО –; n=93	Группа контроля, n=30	Критерий Краскела- Уоллиса	Р
	1	2	3		
ВПГ 1,2 IgM	0,17 (0,1;0,29)	0,13(0,06;0,3)	0,13 (0,07;0,2)	4,27	н/з
ВПГ1,2 IgG	10,8 (4,97;11,5)	9,6 (5,05;11,4)	5,7 (4,65;26,77)	0,07	н/з
ВВЗ IgM	0,16 (0,11;0,23)	0,13 (0,08;0,25)	0,11 (0,07;0,24)	4,4	н/з
ВВЗ IgG	1,94 (0,88;3,57)	1,56 (0,89;2,9)	1,08 (0,58;1,58)	5,4	p ₁₋₃ < 0,05
АТ к капсидному белку ВЭБ IgM	0,83 (0,52;1,16)	0,69 (0,49;1,01)	0,63 (0,54;0,71)	2,64	н/з
АТ к капсидному белку ВЭБ IgG	12,3(8,96;18,5)	9,2 (6,94;17,4)	5,42 (3,87;6,32)	31,78	p ₁₋₃ < 0,0001; p ₂₋₃ < 0,0001
АТ к АГ ЕА (ранний антиген) ВЭБ IgG	0,65 (0,13;0,93)	0,54(0,06;1,02)	0,06 (0,05;0,09)	21,5	p ₁₋₃ < 0,0001; p ₂₋₃ < 0,001
АТ к АГ NА (ядерный антиген) ВЭБ IgG	265,9(165;327,8)	247,9(134,29;273,8)	55,11(2,85;154,96)	35,03	p ₁₋₃ < 0,0001; p ₂₋₃ < 0,0001
ЦМВ IgM	0,12 (0,07;0,19)	0,1 (0,05;0,2)	0,07 (0,03;0,21)	3,2	н/з
ЦМВ IgG	4,6 (1,60;7,7)	5,85 (1,79;7,5)	4,36(1,81;12,85)	0,71	н/з
ВГЧ 6 типа IgG	0,11 (0,07;0,29)	0,25 (0,11;0,31)	0,19 (0,11;0,29)	2,4	н/з

Примечание: н/з – различия между группами статистически не значимы

С помощью логистического анализа, был определен пороговый уровень антител к капсидному белку VCA-IgG-ВЭБ, необходимый для возникновения ВАО (рис. 3.5.). Установлено, что пороговым значением является коэффициент позитивности 8,7 ЕД/мл ($AUC=0,613$; чувствительность 46,4%; специфичность 79,3%; $p=0,082$). Если значение КП по уровню антител VCA-IgG-ВЭБ был выше этого значения, ВАО имело место в 60,7% случаев, если ниже – то в 39,3%.

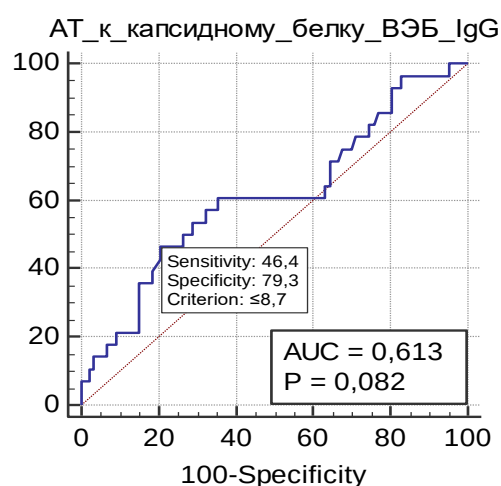


Рис. 3.5. ROC-кривая зависимости уровня антител к капсидному белку ВЭБ и наличия вирус-ассоциированных обострений.

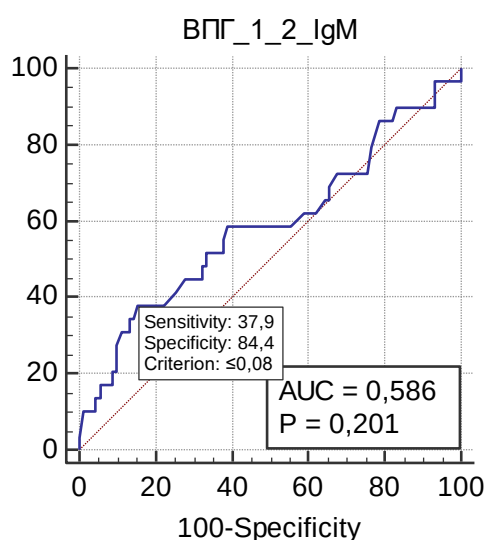


Рис. 3.6. ROC-кривая зависимости уровня антител к IgM-ВПГ 1,2 типов и наличия вирус-ассоциированных обострений

При выявлении зависимости уровня антител к IgM-ВПГ 1,2 типов и наличия ВАО определено, что пороговым значением является коэффициент позитивности 0,08 КП (AUC=0,586; чувствительность 37,9%; специфичность 84,4%; $p=0,20$) (рис. 3.6.). Если значение КП по уровню антител IgG-ВПГ выше этого значения, ВАО имело место в 58,6% случаев, если ниже – то в 41,4%.

При изучении взаимосвязи между наличием антител IgM к ВПГ 1,2 типа и клиническими проявлениями реактивации ПГВИ были выявлены следующие закономерности (таблица 3.5.).

Таблица 3.5. Зависимость уровня антител IgM к ВПГ1,2 типов с характером течения РС и клиническими проявлениями реактивации герпес-вирусной инфекции

Признак	R (Спирмена)	p
Активность РС	0,28	=0,001
Очаги накапливают контраст	0,12	=0,20
T1-новые очаги	0,19	=0,04
Herpes labialis не бывает	0,07	=0,43
Herpes labialis чаще 1 раза в год	-0,05	=0,58
Генитальный герпес	-0,13	=0,16
Опоясывающий герпес	-0,24	=0,009
Хронический болевой синдром	-0,23	=0,02
Субфебрилитет	-0,21	=0,03
Хронический тонзиллит	-0,20	=0,03
Хронический синусит	-0,20	=0,03

Отмечались прямые корреляции между наличием ВПГ 1,2-IgM и активностью РС, появлением новых T1-очагов, а также отрицательные связи с клиническими проявлениями опоясывающего герпеса, хроническим болевым синдромом, субфебрилитетом, хроническими инфекциями носоглотки. Примечательно, что частые клинические проявления простого герпеса, равно как и его отсутствие, не зависели от уровня противогерпетических антител.

3.1.1. Исследование герпес-вирусов методом ПЦР в крови и ликворе

«Золотым стандартом» диагностики герпесвирусной инфекции является обнаружение фрагментов её ДНК методом ПЦР. 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 (таблица 3.6.).

Таблица 3.6. 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 ВПГ-1,2, ВВЗ, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-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).

3.2. Вирусные сочетания при наличии персистирующей герпес-вирусной инфекции у больных РС

Ряд авторов указывают на важную роль микст-инфекции, вызванной вирусами герпеса различных типов, не только в провокации обострений, но и непосредственно в инициации демиелинизирующего процесса [9,12,23,34]. В результате проведенного нами исследования, лишь у 3 (2,46%) пациентов с РС определялась моно-герпесвирусная инфекция, представлена инфекцией ВЭБ. При РС различные комбинации микст-герпесвирусной инфекции встречались значительно чаще – в 97,54% случаев (у 119 больных). В группе контроля у всех (100%) обследуемых наблюдалась микст-инфекция (таблица 3.7.).

Самым распространенным вариантом герпетической микст-инфекции у больных РС было сочетание ВПГ 1,2+ВВЗ+ВЭБ+ЦМВ, которое наблюдалось у 55 пациентов (45%), что было достоверно чаще, в сравнении со здоровыми добровольцами – у 7 человек (24%) ($\chi^2=3,9$, $p<0,05$) (таблица 3.7., рис. 3.7.).

Таблица 3.7. Частота встречаемости моноинфекции и различных вариантов гепретической 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

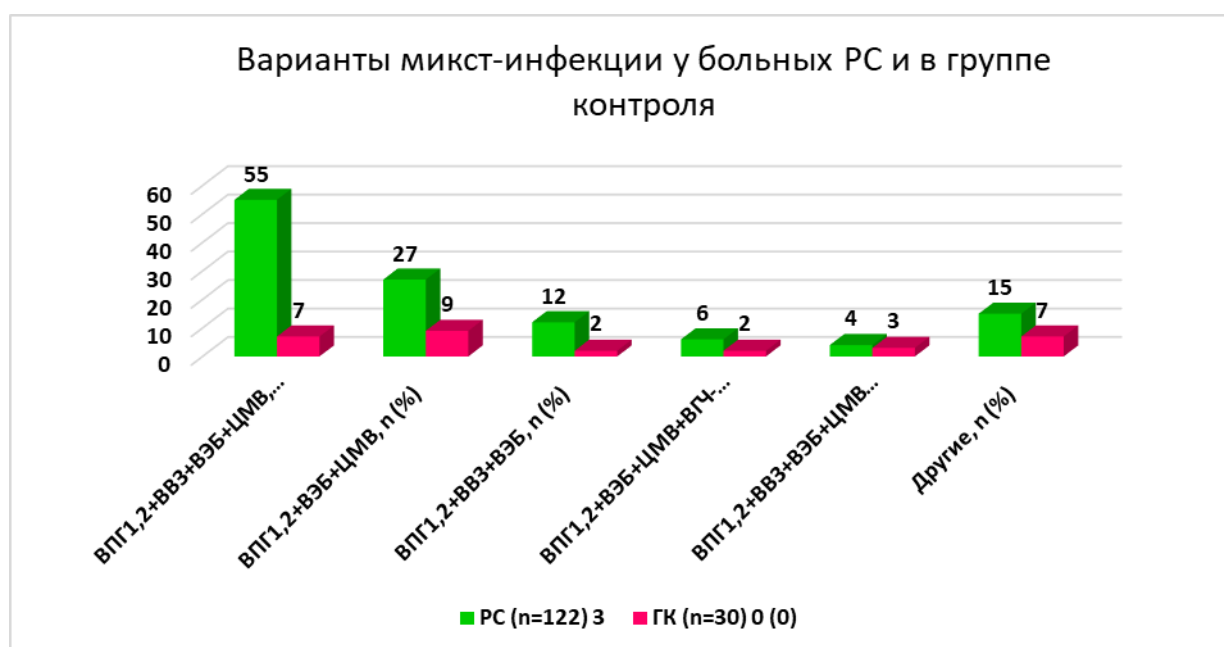


Рис. 3.7. Частота встречаемости герпес-вирусной микст-инфекции у больных РС и в группе контроля.

При сопоставлении частоты вирусных сочетаний микст-инфекции в основной группе и группе сравнения - данные достоверно не различались между собой (таблица 3.8.).

Таким образом, у больных РС микст-инфекция преобладала над моноинфекцией. Наиболее распространенным возбудителем микст-инфекции являлся ВЭБ, он же был единственным возбудителем при моно-инфекции у 3 пациентов.

Таблица 3.8. Соотношение различных вариантов моно и микст-инфекции у больных РС в зависимости от наличия или отсутствия ВАО

Вирусные сочетания	ВАО- (n=93)		ВАО+ (n=29)	
	п	%	п	%
Моноинфекция ВЭБ	2	2,15	1	3,44
ВПГ1,2+ВВЗ+ВЭБ+ЦМВ	43	46,23	12	41,38
ВПГ1,2+ВЭБ+ЦМВ	20	21,51	7	24,14
ВПГ1,2+ВВЗ+ВЭБ	9	9,68	3	10,34
ВПГ1,2+ВЭБ+ЦМВ+ВГЧ-6	4	4,30	2	6,90
ВПГ1,2+ВВЗ+ВЭБ+ЦМВ+ВГЧ-6	3	2,22	1	3,44
Другие	12	12,90	3	10,34

Примечание. $p > 0,05$, между группами пациентов РС во всех случаях

У больных РС, в отличие от контрольной группы, наиболее распространенной вирусной комбинацией было сочетание представителей 4 герпес-вирусов (ВПГ 1,2+ВВЗ+ВЭБ+ЦМВ). Возможно, сочетание нескольких инфекционных агентов, является фактором риска для провокации и поддержания демиелинизирующего процесса.

3.3. Клинические проявления реактивации герпес-вирусной инфекции у больных РС

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.

Двое пациентов перенесли ветряную оспу во взрослом возрасте, 7 человек - опоясывающий лишай. Анамнестические указания на перенесенную в детском возрасте ветряную оспу имели 37,7% обследуемых. Реальная инфицированность ВВЗ, подтвержденная наличием в крови IgG - была почти вдвое выше (71%). Интересно отметить, что 8 человек, имеющих указания на ветряную оспу в детстве (по данным амбулаторных карт и на основании опроса пациентов и родственников) - не имели в крови специфических ВВЗ-IgG-антител.

Субфебрильная температура, общие астенические проявления (головная боль, слабость, быстрая утомляемость, раздражительность, миалгии, нарушение сна и т. д.) – наблюдались у 30 человек (34,9%). У 61 человека из опрошенных больных (50%) - выявлены очаги хронической инфекции носоглотки и мочевыводящих путей (хр. тонзиллит, хр. синусит, хр. пиелонефрит). Частые ОРВИ (более 4-х раз в год) - встречались у 17% опрошенных. 22% больных РС – вакцинировались во взрослом возрасте (вакцина АДС-М, противоклещевая и противогриппозная), трое из них связывает дебют рассеянного склероза с вакцинацией. Лимфаденопатия наблюдалась у 41% больных. Графическая интерпретация полученных данных представлена на рисунке 3.8.

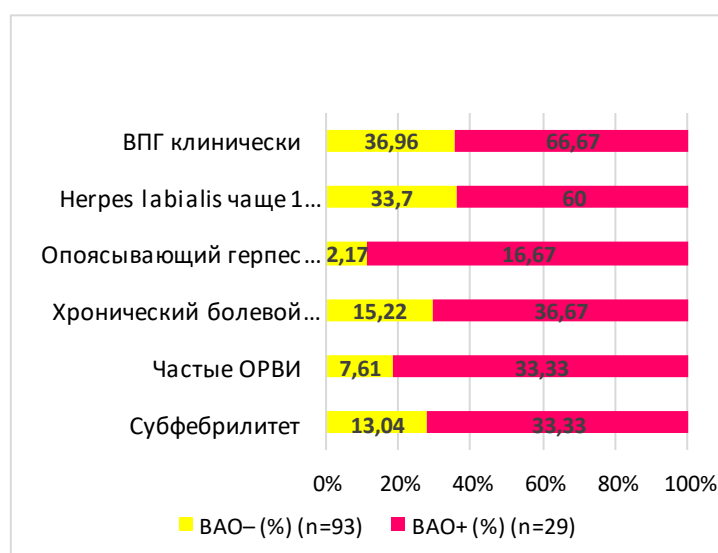


Рис. 3.8. Прямые и косвенные клинические признаки реактивации ПГВИ у больных РС.

У 24% пациентов (29 человек) реактивация ПГВИ, вызванной ВПГ 1, 2 типа, предшествовала в сроки до 2 недель обострению болезни (таблица 3.9.). 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.

Таблица 3.9. Клинические особенности больных РС в зависимости от наличия вирус-ассоциированных обострений по данным опросника.

Вопросы анкеты	ВАО– (%) (n=93)	ВАО+ (%) (n=29)	χ^2	P
ВПГ клинически	36,96	66,67	6,93	$p<0,01$
ВПГ лабораторно	7,61	6,67	0,05	$p>0,05$
Herpes labialis не отмечается	35,87	20,00	1,94	$p>0,05$
Herpes labialis реже 1 раза в год	30,43	20,00	0,76	$p>0,05$
Herpes labialis чаще 1 раза в год	33,70	60,00	5,46	$p<0,05$
Генитальный герпес	9,78	13,33	0,04	$p>0,05$
Опоясывающий герпес во взрослом возрасте	2,17	16,67	6,31	$p<0,05$
Ветряная оспа	33,70	50,00	1,91	$p>0,05$
Хронический болевой синдром	15,22	36,67	5,14	$p<0,05$
Частые ОРВИ	7,61	33,33	10,43	$p<0,01$
Субфебрилитет	13,04	33,33	5,00	$p<0,05$
Вакцинации	21,74	16,67	0,11	$p>0,05$
Стресс	15,22	20,00	0,11	$p>0,05$
Хронический тонзиллит	25,00	43,33	2,83	$p=0,08$
Хронический пиелонефрит	4,35	16,67	3,38	$p=0,07$
Хронический синусит	10,87	20,00	0,95	$p>0,05$

3.4. Антитела к вирусам герпетической группы у больных РС в стадии обострения и ремиссии

Большая часть наблюдаемых пациентов с РС находилась в стадии ремиссии – 82% (100 человек), 18% - в стадии обострения (22 человека).

Была проанализирована зависимость обострений РС от активности герпес-вирусной инфекции. Как видно из представленной таблицы 3.10. в стадии обострения РС уровень АТ IgM к капсидному белку ВЭБ был достоверно выше- 1,01, чем в ремиссию - 0,63 ($p=0,009$).

Таблица 3.10. Уровень (КП) антител к герпес-вирусам в зависимости от стадии заболевания (Me, 25-й; 75-й перцентили)

Признак	Обострение, (n=22)	Ремиссия, (n=100)	p
ВПГ 1,2 IgM	0,19 (0,12;0,32)	0,15 (0,09;0,29)	=0,21
ВПГ1,2 IgG	8,85 (5,15;11)	10,85 (4,77;11,5)	=0,32
ВВЗ IgM	0,15 (0,12;0,25)	0,16 (0,1;0,23)	=0,90
ВВЗ IgG	1,97 (0,85;3,24)	1,76 (0,89;3,45)	=0,71
АТ к капсидному белку ВЭБ IgM	1,01 (0,85;1,36)	0,63 (0,48;0,93)	=0,009
АТ к капсидному белку ВЭБ IgG	10,14 (7,8;15,2)	11,95 (8,7;18,8)	=0,27
АТ к АГ ЕА (ранний антиген) ВЭБ IgG	0,45 (0,07;0,82)	0,64 (0,11;0,95)	=0,47
АТ к АГ NA (ядерный антиген) ВЭБ IgG	271,05 (151,4;370,68)	258,42 (163,1;291,5)	=0,47
ЦМВ IgM	0,14(0,09;0,23)	0,09 (0,06;0,18)	=0,24
ЦМВ IgG	4 (1,75;6,1)	5,1 (1,4;8,2)	=0,32
ВГЧ 6 типа IgG	0,11(0,08;0,81)	0,17 (0,09;0,29)	=0,98

По результатам корреляционного анализа, обострения РС также коррелировали с VCA-IgM к ВЭБ ($r=0,47$, $p<0,01$). Таким образом, обострения рассеянного склероза у части больных достоверно связаны с реактивацией инфекции, вызванной ВЭБ. Уровень IgM был достоверно выше при обострении, в сравнении с ремиссией. Это может свидетельствовать, что реактивация инфекции ВЭБ является фактором риска обострений РС.

Уровень IgG к капсидному и раннему антигену ВЭБ у пациентов РС был достоверно выше при EDSS менее 3 (таблица 3.11.). Данный факт может свидетельствовать об иммуносупрессии на более поздних стадиях заболевания и о недостаточности гуморального иммунного ответа.

Таблица 3.11. Уровень (КП) антител к ВЭБ в зависимости от EDSS, (Me, 25-й; 75-й перцентили)

Показатель	EDSS 0-3 (n=74)	EDSS 3,5-6 (n=48)	P
ВЭБ VCA-IgM	0,87 [0,49; 1,06]	0,78 [0,51; 0,92]	=0,54
ВЭБ VCA-IgG	13,7 [8,91; 19,6]	10,7 [6,6; 16,5]	=0,04
ВЭБ EA-IgG	0,66 [0,07; 0,97]	0,59 [0,13; 0,84]	=0,77
ВЭБ NA-IgG	268,3 [224,3;325,7]	217,1 [127,6; 284,1]	=0,03

3.5. Клинические особенности течения РС в зависимости от наличия или отсутствия вирус-ассоциированного обострения

Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности заболевания, типу течения. В таблице 3.12. представлены частота поражения функциональных систем по шкале FS Курцтке в дебюте РС у больных с вирус-ассоциированными обострениями и без таковых. В группе больных РС с ВАО+ достоверно чаще встречался полисимптомный дебют заболевания ($p=0,01$). При сопоставлении неврологической симптоматики достоверных отличий обнаружено не было.

Таблица 3.12. Частота (%) нарушения функциональных систем по шкале FS в дебюте заболевания по группам

Признак	ВАО– (%) (n=93)	ВАО+ (%) (n=29)	P
Дебют с РБН	28,26	33,33	=0,09
Стволовые нарушения	26,09	30,00	=0,09
Двигательные нарушения	18,48	23,33	=0,10
Мозжечковые нарушения	23,91	13,33	=0,94
Чувствительные нарушения	31,52	36,67	=0,09
Тазовые нарушения	3,26	0,00	=0,10
Нарушение ВНД	0,00	3,33	=0,35
Моносимптомный дебют	70,00	30,00	=0,01
Полисимптомный дебют	30,00	70,00	=0,01

Нами были проанализированы различия в поражении функциональных систем по Курцтке в развернутой стадии заболевания (таблица 3.13).

Таблица 3.13. Неврологический статус по группам на момент осмотра

Признак	Зрительные функции	Стволовые функции	Пирамидные функции	Мозжечковые функции	Чувствительные функции	Тазовые функции	Высшие психические функции
BAO + (группа 1), n=29	13 (43,3%)	9 (30%)	26 (86,7%)	25 (83,3%)	10 (34,4%)	9 (30%)	4 (13,3%)
BAO - (группа 2), n=93	30 (32,6%)	25 (27,2%)	73 (79,3%)	70 (76,1%)	42 (45,1%)	16 (17,4%)	6 (6,5%)
χ^2	0,72	0,00	0,39	0,33	1,03	1,50	0,64
p	=0,29	=0,77	=0,38	=0,41	=0,22	=0,14	=0,24
r	0,10	0,03	0,08	0,08	0,11	0,13	0,11

Исследуемые показатели по FS сохранили лишь тенденцию к достоверности, не достигая пороговых значений $p < 0,05$. Однако следует отметить, что у больных РС при сочетании с ПГВИ, предшествовавшей обострению, отмечалось более частое поражение пирамидной, мозжечковой систем, а также зрительные, стволовые, тазовые и когнитивные нарушения, что в целом имеет более неблагоприятный прогноз. При отсутствии ВАО у обследуемых пациентов чаще наблюдались чувствительные нарушения (рис. 3.9). Также мы провели сравнение в обеих группах по степени выраженности неврологических нарушений (таблица 3.14.).

Таблица 3.14. Выраженность (баллы) поражения по ФС у больных РС, ($M \pm \sigma$)

Признак	BAO + (n=29)	BAO- (n=93)	p
Поражение зрительного нерва	0,73±1,02	0,58±0,92	=0,45
Стволовые функции	0,60±1,00	0,38±0,69	=0,59
Пирамидные функции	1,93±1,36	1,67±1,30	=0,37
Мозжечковые функции	1,93±1,14	1,59±1,14	=0,18
Сенсорные нарушения	0,50±0,90	0,76±1,07	=0,30
Тазовые нарушения	0,63±1,03	0,32±0,71	=0,25
Изменения интеллекта	0,20±0,55	0,01±0,39	=0,58
СНД (сумма неврологического дефицита) Куртцке	6,47±2,98	5,38±3,26	=0,04

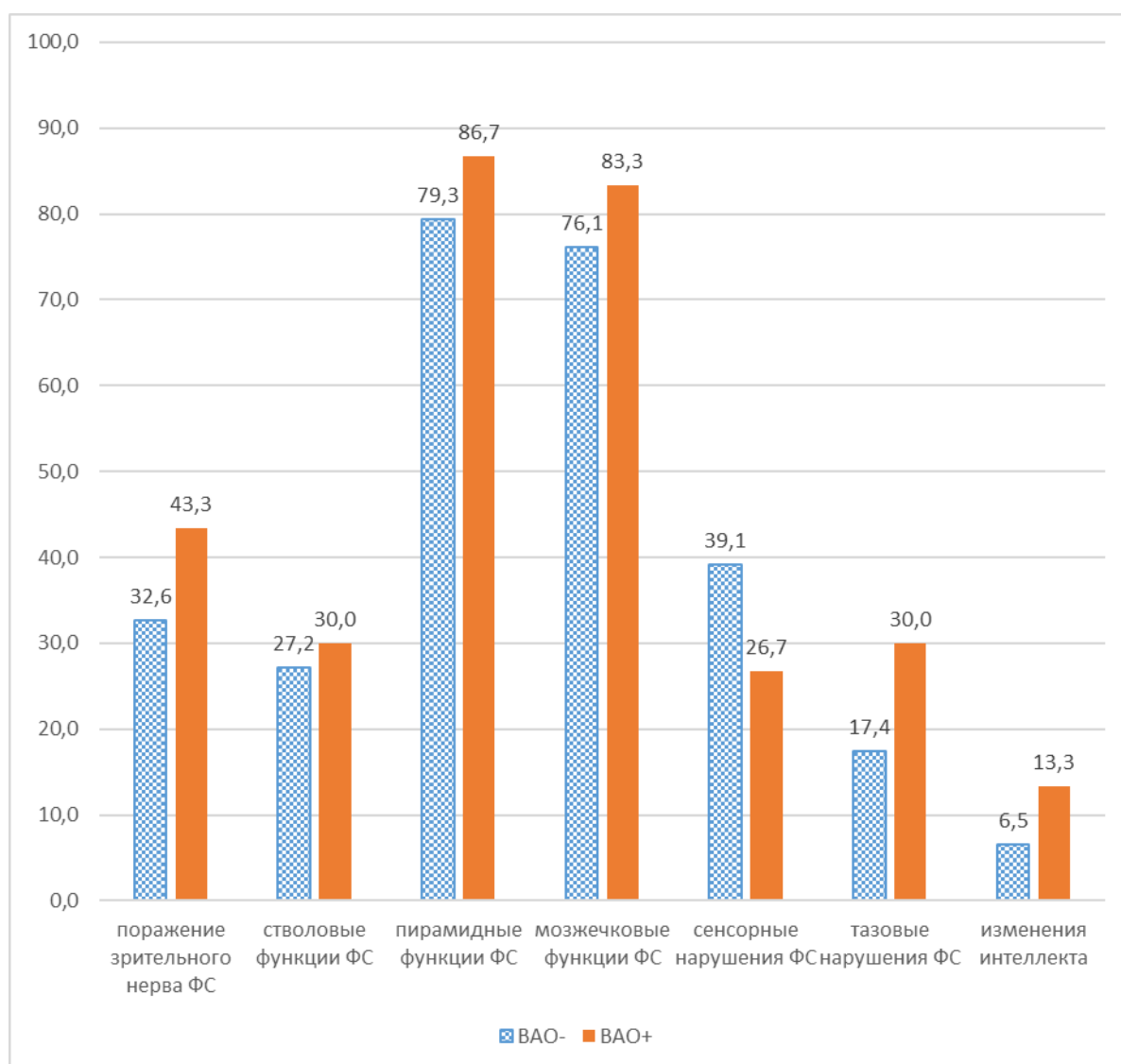


Рис.3.9. Распределение особенностей неврологического статуса по группам

Как видно из таблицы 3.14., у пациентов с ВАО+ РС прослеживалась тенденция к более выраженному неврологическому дефициту по всем функциональным системам, кроме сенсорных нарушений, однако данные показатели не достигали уровня достоверности, за исключением СНД по Куртцке.

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 без вирус-ассоциированных обострений ($30,8 \pm 8,9$), различия статистически достоверны ($p < 0,05$) (таблица 3.15.).

Важным прогностическим критерием дальнейшего развития РС считается продолжительность первой ремиссии. Если она короткая (менее года), в таком

случае наблюдается более тяжелое течение демиелинизирующего процесса. В нашем исследовании мы проводили сравнение длительности первой ремиссии при наличии у больных РС с ВАО+ и без таковых. В группе пациентов с ВАО+ у больных РС наблюдалась более короткая первая ремиссия (Me=10 месяцев), чем в группе сравнения (Me=12 месяцев), но данные различия не достигали уровня достоверности (таблица 3.15.).

Таблица 3.15. 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

Скорость прогрессирования (СП) болезни, индекс прогрессирования (СННД), достоверно не различались в основной группе и группе сравнения. Также не было получено достоверных различий по группам при сравнении скорости достижения EDSS 3 и 6 баллов.

У пациентов с ВАО+ РС было достоверно большее (4,0 (3;6)) число обострений, чем в группе ВАО- (3,0 (2;4), $p<0,05$). Среднегодовая частота обострений также была несколько выше в группе ВАО+, однако не достигала достоверных различий. В настоящее время, основными для оценки тяжести неврологических проявлений РС являются показатели EDSS и суммы неврологического дефицита по FS. У больных ВАО+ РС, в отличие от группы

сравнения, были достоверно больше балл по шкале инвалидизации EDSS (3,5 (2,5;4,5) и 2,5 (1,5;3,5) соответственно, $p<0,05$), а также выше значения по шкале FS Курцтке (6 (4,0;9) и 4 (3;8) соответственно, $p<0,05$).

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.

В связи с вышесказанным, приводим клинический пример вирус-индуцированного варианта течения РС.

Больная М., 37 лет. Дебют заболевания: 07.01.2012 г.- появились герпетические высыпания в области поясницы, температура 37,5 °С. Спустя 2 дня возникла асимметрия лица, 10.01.12 г. - обратилась к неврологу в поликлинику, лечилась амбулаторно с диагнозом «острая невропатия лицевого нерва справа», с положительным эффектом. Через 1 неделю появилось головокружение, 22.01.2012 г. - присоединилось двоение при взгляде вправо. Выполнено МРТ головного мозга (02.02.2012 г.) – в белом веществе перивентрикулярно многочисленные очаги до 7 мм. Очагов в мозжечке не выявлено. Заключение: демиелинизирующее заболевание ГМ. Направлена на кафедру нервных болезней ЯГМУ для консультирования комиссией в Центре демиелинизирующих заболеваний. При осмотре (06.02.2012 г.): правый глаз не доводит на 4 мм вправо. Горизонтальный нистагм. Симптом «ресниц» справа. Гипалгезия в области 2 ветви тройничного нерва справа. Рефлексы на руках оживлены, S>D, кистевые аналоги с обеих сторон. Парезов в конечностях нет. Брюшные рефлексы не вызываются. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. **Заключение: Клинически изолированный синдром с наличием стволовой симптоматики.** Самостоятельная ходьба без ограничений. Рекомендовано: анализ крови на АТ к вирусам герпеса, контроль МРТ головного мозга с контрастным усилением.

Серологическое исследование крови (22.02.2012 г.): антитела к ВПГ 1,2 типа IgM-2,5 (КП); антитела к ВПГ 1,2 типа IgG – 21,24 (КП) (норма <1,1 КП);

BB3 IgM и IgG- отрицательно; антитела к капсидному антигену VCA ВЭБ IgM- отрицательно; АТ к капсидному антигену VCA ВЭБ IgG 17,7 (КП); антитела к раннему антигену EA ВЭБ IgG - отрицательно; антитела к ядерному антигену NA ВЭБ IgG – 247,9 (КП); антитела ЦМВ IgM – отрицательно; антитела ЦМВ IgG – 8,2 (КП). Консультирована инфекционистом на кафедре инфекционных болезней ЯГМУ, проведено лечение (ацикловир 200 мг 5 р/сут 7 дней; ронколейкин 500 тыс ЕД п/к №5; вакцина герпетическая культуральная инактивированная «Витагерпавак», АО «Фирма «Витафарма», Россия в/к через 1 день №5). После вакцинации отмечала уменьшение двоения в глазах. Повторно МРТ ГМ (28.03.2012 г.)– по сравнению с МРТ от 02.02.2012 отмечается увеличение очага демиелинизации справа по переднему краю заднего рога бокового желудочка до 6 мм в диаметре. Остальные очаги прежних размеров. Контрастное вещество не накапливают.

Дальнейшее течение заболевания, второе обострение: В начале сентября 2012 г. – появление двоения перед глазами при взгляде влево. На МРТ ГМ (19.09.2012 г.) – появление новых очагов, кольцевидное накопление контраста в одном очаге, диффузное накопление во 2 очаге. Повторно консультирована в Центре демиелинизирующих заболеваний. Неврологический статус (15.10.2012 г.): Движения глазных яблок не ограничены. Нистагма нет. Центральный парез VII, XII пары слева. СХР с рук, коленные симметричны, средней живости. Кистевых аналогов нет. Парезов нет. Чувствительность не нарушена. Легкая интенция при ПНП. В позе Ромберга устойчива. Отмечает герпетические высыпания с периодичностью 1-2 раза в месяц, проходит курсы противовирусной терапии (неовир, ацикловир). Выставлен диагноз: **«Рассеянный склероз, ремитирующее течение, с наличием глазодвигательных нарушений, стадия затухающего обострения. Самостоятельная ходьба без ограничений. Сопутствующий: рецидивирующая герпетическая инфекция».** Рекомендовано: включение в Федеральный регистр больных рассеянным склерозом; для профилактики обострений рекомендуется лечение препаратом интерферона бета-1а 30 мкг в/м

1 раз в неделю. С января 2013 г. по настоящее время получает препарат интерферона бета-1а (Синновекс), переносимость удовлетворительная, побочных эффектов нет, в начале небольшой гриппоподобный синдром, обострений не было. МРТ головного мозга с контрастным усилением (23.12.2013 г.) – без отрицательной динамики, отдельные очаги уменьшились в размерах, контраст не накапливают, свежих очаговых изменений нет, в шейном отделе очаги отсутствуют. **Заключение: Рассеянный склероз, ремитирующее течение, двусторонняя пирамидная недостаточность, ремиссия на фоне терапии интерферона бета-1а 30 мкг в/м 1 раз в неделю. Самостоятельная ходьба без ограничений. EDSS 1,0.**

Серологическое исследование крови (20.04.2014 г.): антитела к ВПГ 1,2 типа IgM- отрицательно; антитела к ВПГ 1,2 типа IgG – 10,9 (КП) (ВВЗ IgM и IgG- отрицательно; антитела к капсидному антигену VCA ВЭБ IgM- отрицательно; АТ к капсидному антигену VCA ВЭБ IgG - 21,1 (КП); антитела к раннему антигену EA ВЭБ IgG – 1,7 (КП); антитела к ядерному антигену NA ВЭБ IgG – 279,1 (КП); антитела ЦМВ IgM – отрицательно; антитела ЦМВ IgG – 6,2 (КП) (верхнее значение референсного интервала для всех показателей <1,1 КП). В августе 2015 г. отмечает повторные герпетические высыпания в аногенитальной зоне с болями, проведен курс противовирусной терапии (валтрекс 1000 мг 3 раза в сутки 7 дней, затем 500 мг 1 раз в сутки 1 месяц, виферон (свечи) 1 млн ЕД 1 раз в сутки 1 месяц).

Катамнез заболевания: с сентября 2015 г. по настоящее время отмечает урежение количества рецидивов ВПГ-инфекции до 1-2 раз в год, проходит профилактические курсы противовирусной терапии. МРТ головного мозга (07.05.2018 г.) – без отрицательной динамики, при контрастировании – накопления контраста нет. С октября 2012 г. по май 2018 г. обострений РС не было, достигнута стойкая ремиссия.

Данный клинический случай является иллюстрацией того, как реактивация ВПГ-инфекции может явиться триггером дебюта РС. Из приведенного наблюдения видно, что на фоне нескольких проведенных курсов

противовирусной терапии в сочетании с терапией ПИТРС, прослеживается отчетливая положительная динамика: стойкая ремиссия РС, уменьшение частоты эпизодов реактивации ВПГ-инфекции с 10-12 до 1-2 раз в год, улучшение лабораторных показателей. Однако сохраняются редкие эпизоды реактивации герпетической инфекции, требующие назначения специфической противовирусной терапии.

3.6. Особенности очагового поражения вещества головного мозга по данным МРТ у больных РС в зависимости от наличия ВАО

На момент осмотра МРТ головного мозга проведено всем (100%) больным РС, а МРТ исследование с контрастным усилением выполнено у 80 (65,6%) человек (таблица 3.16.). Очаги демиелинизации, накапливающие Gd, обнаруживались у 44 (55,0%) из 80 больных РС, у остальных (45,0%) пациентов они не накапливали контрастное вещество.

МРТ шейного отдела позвоночника было выполнено 84 (68,9%) пациентам. Из них у 64 человек (76,2%) были обнаружены очаги демиелинизации в шейном отделе спинного мозга. МРТ грудного отдела позвоночника проводилось 8 пациентам, у половины (50,0%) больных было обнаружено очаговое поражение спинного мозга.

Таблица 3.16. Общая характеристика МРТ-исследования головного и спинного мозга у больных РС

Признак	Всего, n	Наличие очагов демиелинизации, n (%)	Gd+очаги, n (%)	Gd- очаги, n (%)
МРТ головного мозга	122	122 (100%)	-	-
МРТ головного мозга с КУ	80	80 (100%)	44 (55,0%)	36 (45,0%)
МРТ шейного отдела позвоночника	84	64 (76,2%)	-	-
МРТ грудного отдела позвоночника	8	4 (50,0%)	-	-

Из общей когорты больных РС была выделена группа из 74 человек, в которой одновременно проведено МРТ головного мозга и выполнено

исследование сыворотки крови на герпес-вирусы. Всем этим пациентам проводилась стандартная МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием. Во всех (100%) образцах крови серологически подтверждена перенесенная ВЭБ-инфекция.

Нами были проанализированы особенности нейровизуализации в группах с ВАО и без такового (таблица 3.17.). У большинства обследуемых больных обеих групп общее количество очагов на T2-взвешенных изображениях колебалось в пределах от 7 до 20, в среднем - 10. Размер очагов варьировал от 2 до 14 мм и был несколько больше в группе ВАО+ (8,0 [4,0;6,0] мм), чем в группе сравнения (6,5 [5,5;7,5] мм), но достоверных различий получено не было.

Таблица 3.17. Характеристика очаговых изменений головного мозга в режиме T2 у больных РС в зависимости от наличия ВАО, (Me, 25-й; 75-й перцентили)

Признак	ВАО+, (n=29)	ВАО-, (n=45)	U	Z	p
Общее количество очагов на T2	20 [10;20]	10 [7;20]	548,5	0,64	=0,52
Размер очагов, мм	8 [4;6]	6,5 [5,5;7,5]	310	1,02	=0,31
Максимальный размер очагов, мм	11,5 [9;14]	11 [9;13]	349	0,72	=0,47

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 (таблица 3.18.).

Таблица 3.18. Частота (%) встречаемости очаговых изменений по данным МРТ в зависимости от наличия ВАО

Признак	ВАО+, (n=29)	ВАО-, (n=45)	χ^2	r	p
Очаги накапливают контраст, n=74, %	37,04	35,29	0,00	0,05	=0,61
T1-новые очаги, n=74, %	35,19	27,94	0,44	-0,10	=0,29
МРТ Ш/О, n=84, %	83,33	70,83	1,15	0,07	=0,51

Мы сравнили зависимость уровня антител к герпес-вирусам с появлением новых очагов, накапливающих контрастное вещество, в режиме T1 (таблица 3.19.), появлением новых очагов в режиме T2 (таблица 3.20) и наличием очагов демиелинизации в шейном отделе спинного мозга (таблица 3.21.).

Таблица 3.19. Связь антител к герпес-вирусам с наличием очагов, накапливающих Gd⁺, Gd⁺ по данным МРТ-T1 у больных РС (n=74)

Признак	R (Спирмена)	p
ВПГ 1,2 IgM	0,18	=0,07
ВПГ1,2 IgG	0,09	=0,63
ВВЗ IgM	0,14	=0,28
ВВЗ IgG	0,10	=0,47
АТ к капсидному белку ВЭБ IgM	0,24	=0,01
АТ к капсидному белку ВЭБ IgG	0,08	=0,83
АТ к АГ ЕА (ранний антиген) ВЭБ IgG	0,06	=0,91
АТ к АГ NA (ядерный антиген)ВЭБ IgG	0,13	=0,15
ЦМВ IgM	0,18	=0,09
ЦМВ IgG	0,15	=0,15
ВГЧ 6 типа IgG	0,06	=0,89

Таблица 3.20. Связь между антителами к герпес-вирусам и появлением новых очагов по данным МРТ-T2 у больных РС (n=74)

Признак	R (Спирмена)	p
ВПГ 1,2 IgM	0,18	=0,09
ВПГ1,2 IgG	0,12	=0,33
ВВЗ IgM	0,14	=0,13
ВВЗ IgG	0,10	=0,40
АТ к капсидному белку ВЭБ IgM	0,24	=0,01
АТ к капсидному белку ВЭБ IgG	0,05	=0,98
АТ к АГ ЕА (ранний антиген) ВЭБ IgG	0,06	=0,92
АТ к АГ NA (ядерный антиген)ВЭБ IgG	0,11	=0,32
ЦМВ IgM	0,10	=0,38
ЦМВ IgG	0,15	=0,12
ВГЧ 6 типа IgG	0,09	=0,64

Таблица 3.21. Связь между антителами к герпес-вирусам и наличием очагов в шейном отделе спинного мозга у больных РС (n=84)

Признак	R (Спирмена)	p
ВПГ 1,2 IgM	0,11	0,48
ВПГ 1,2 IgG	0,07	0,87
ВВЗ IgM	0,07	0,89
ВВЗ IgG	0,16	0,20
АТ к капсидному белку ВЭБ IgM	0,11	0,45
АТ к капсидному белку ВЭБ IgG	0,12	0,37
АТ к АГ ЕА (ранний антиген) ВЭБ IgG	0,12	0,38
АТ к АГ NA (ядерный антиген) ВЭБ IgG	0,10	0,50
ЦМВ IgM	0,16	0,21
ЦМВ IgG	0,07	0,80
ВГЧ 6 типа IgG больше 0,2 пол	0,00	1,00

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 (таблица 3.22.). 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 (таблица 3.23). В отношении других антител к ВЭБ значимых различий между сравниваемыми группами не получено.

Таблица 3.22. Значения (КП) антител к ВЭБ в зависимости от наличия накопления в очагах Gd⁺ по данным МРТ-T1 у больных РС, (Me, 25-й; 75-й перцентили)

Признак	T1Gd ⁺ (n= 44)	T1Gd ⁻ (n=36)	p
ВЭБ VCA-IgM	1,02 [0,81; 5,7]	0,58 [0,49; 0,88]	p=0,01
ВЭБ VCA-IgG	12,4 [9,15; 18,8]	11,7 [8,5; 17,6]	p=0,4
ВЭБ ЕА-IgG	0,64 [0,11; 0,92]	0,62 [0,08; 0,95]	p=0,89
ВЭБ NA-IgG	273,8 [229,9;330]	247,8 [144,6; 280,1]	p=0,09

Таблица 3.23. Значения (КП) антител к ВЭБ в зависимости от наличия новых очагов по данным МРТ-T2 у больных РС, (Ме, 25-й; 75-й перцентили)

Признак	T2-новые очаги «+», (n=38)	T2-новые очаги «-», (n= 84)	p
ВЭБ VCA-IgM	1,05 [0,76; 1,36]	0,6 [0,47; 0,91]	p=0,008
ВЭБ VCA-IgG	11,5 [8,5; 18,8]	12,8 [8,5; 17,9]	p=0,91
ВЭБ EA-IgG	0,51 [0,09; 0,84]	0,65 [0,09; 0,95]	p=0,62
ВЭБ NA-IgG	270,2 [208,2;347,2]	255,3 [144,6; 325,7]	p=0,17

При проведении корреляционного анализа, установлена умеренная связь повышенного уровня антител **VCA-IgM** к ВЭБ с более высокой МРТ-активностью процесса ($r=0,46$ $p<0,01$) и наличием новых очагов ($r=0,48$, $p<0,01$). Появление новых, по данным МРТ-T2, очагов также значимо коррелировало с IgM к ВПГ 1,2 типа и ЦМВ-IgG (слабая сила связи). Общее количество очагов достоверно коррелировало с ВЭБ-NA-IgG, а максимальный размер очагов - с ЦМВ-IgG (таблица 3.24.).

Таблица 3.24. Корреляции между высокими значениями антител к герпес-вирусам и очагами демиелинизации по данным МРТ у больных РС

Признак	Новые T1Gd+ очаги	новые T2-очаги	Очаги в шейном отделе СМ	Общее количество Очагов	Размер	Размер Max
ВПГ 1,2 IgM	0,17	0,18*	-0,08	0,11	0,11	-0,03
ВПГ1,2 IgG	0,04	0,09	-0,02	0,11	-0,16	0,18
ВВЗ IgM	0,10	0,14	-0,02	0,03	-0,02	-0,06
ВВЗ IgG	0,07	-0,08	0,14	-0,06	0,01	0,20
АТ к капсидному белку ВЭБ IgM	0,46**	0,48**	-0,19	0,19	-0,40	-0,51
АТ к капсидному белку ВЭБ IgG	0,02	0,00	-0,10	-0,16	0,09	0,15
АТ к АГ EA (ранний антиген) ВЭБ IgG	0,01	0,01	0,10	-0,12	0,04	0,10
АТ к АГ NA (ядерный антиген) ВЭБ IgG	0,13	0,09	-0,07	0,26*	-0,24	-0,13
ЦМВ IgM	0,15	0,08	-0,14	0,08	-0,11	0,05
ЦМВ IgG	0,24*	0,23*	-0,03	0,09	-0,12	0,40**
ВГЧ 6 типа IgG	-0,03	0,09	-0,26	-0,14	0,56	0,33

Примечание. * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$

3.7. Эффективность терапии ПИТРС 1-ой линии у больных РС при персистирующей герпетической инфекции

Из 122 больных РС, включенных в исследование, терапию ПИТРС первой линии получали 98 пациентов: ИФН - 60 человек (ИФН- β 1a - 31 человек, ИФН- β 1b - 29 человек), глатирамера ацетат (ГА) - 38 человек. 24 пациента не получали на момент исследования терапии ПИТРС (т.н. «наивные»).

При сравнении коэффициентов позитивности уровня антител к ВПГ 1,2 типов IgG, VCA-IgM ВЭБ и EA-IgG ВЭБ, данные показатели были достоверно выше в группе больных, получавших препараты ИНФ- β , в сравнении с ГА ($p < 0,05$ и $p < 0,01$). Также на фоне применения ИНФ- β отмечалась тенденция к увеличению значений ЦМВ IgM и ВГЧ 6 типа IgG не достигающая, однако, значимых различий ($p > 0,05$) (таблица 3.25).

Таблица 3.25. Значения (КП) антител к герпес-вирусам в зависимости от получаемой терапии, (Me, 25-й; 75-й перцентили)

Признак	ИФН (n=60)	ГА (n=38)	U	p	Колмогорова-Смирнова
ВПГ 1,2 IgM	0,19 (0,12;0,32)	0,14 (0,09;0,26)	1421,0	0,06	$p > 0,1$
ВПГ 1,2 IgG	11,10 (5,58;11,8)	9,50 (4,59;11,30)	1286,5	0,007	$p < 0,05$
ВВЗ IgM	0,16 (0,10;0,25)	0,15 (0,09;0,2)	1558,5	0,20	$p > 0,1$
ВВЗ IgG	2,05 (0,91;3,57)	1,48 (0,73;3,33)	1690,5	0,57	$p > 0,1$
АТ к капсидному белку ВЭБ IgM	1,02 (0,68;1,25)	0,68 (0,47;0,91)	78,5	0,04	$p < 0,05$
АТ к капсидному белку ВЭБ IgG	14,5 (9,40;17,80)	11,10 (7,9;18,55)	1449,0	0,26	$p > 0,1$
АТ к АГ ЕА (ранний антиген) ВЭБ IgG	0,79 (0,27;1,09)	0,39 (0,07;0,78)	1147,5	0,002	$p < 0,005$
АТ к АГ NА (ядерный антиген) ВЭБ IgG	263,80 (159,80;327,80)	247,90 (147,90;291,50)	1706,5	0,53	$p > 0,1$
ЦМВ IgM	0,13 (0,08;0,22)	0,09 (0,05;0,16)	1458,5	0,05	$p < 0,05$
ЦМВ IgG	6,10 (2,67;7,90)	3,80 (0,96;6,40)	1479,5	0,07	$p > 0,1$
ВГЧ 6 типа IgG	0,29 (0,08;0,67)	0,13 (0,09;0,26)	85,0	0,34	$p > 0,1$

У 45 (45,9%) больных РС были выявлены клинические признаки реактивации ПГВИ, которые чаще встречались на фоне терапии ИНФ- β , чем ГА (таблица 3.26.). Частота встречаемости ВАО+ была практически одинаковой при использовании ИНФ- β или ГА (25% и 26,3% соответственно).

Таблица 3.26. Частота встречаемости ПГВИ и ВАО+ у больных РС на фоне терапии ПИТРС

Признак	Терапия ИНФ-β (n=60)	Терапия ГА (n=38)
ПГВИ, n (%)	31 (51,6)	14 (36,8)
ВАО+	15 (25,0)	10 (26,3)

Оценку эффективности проводимой патогенетической терапии выполняли всем больным РС, включенным в исследование и получавшим на момент осмотра терапию ПИТРС 1 линии (n=98). Для этого в первую очередь сравнивалась активность заболевания 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, $p<0,05$).

Из общей группы пациентов, получавших терапию ПИТРС (n=98), у 25 (25,5%) больных реактивация ПГВИ ассоциировалась с развитием обострения РС. Поэтому мы провели сравнительный анализ между пациентами с вирус-ассоциированными обострениями (основная группа, n=25 (25,5%)) и без такового (группа сравнения, n=73 (74,5%) больных) (таблица 3.27.).

Обе группы были сопоставимы по возрасту дебюта заболевания, возрасту на момент осмотра, а также длительности болезни и характеру терапии ПИТРС. Было установлено, что в группе РС с вирус-ассоциированными обострениями наблюдалось более неблагоприятное течение РС, чем без ВАО. Оно характеризовалось повышением частоты обострений, появлением на МРТ новых очагов с накоплением контрастного вещества ($p<0,05$), высокоактивным РС ($p<0,05$), а также увеличением EDSS и ЧНД Куртцке на момент осмотра ($p<0,05$).

Различий в частоте назначения ПИТРС между сравниваемыми группами обнаружено не было ($p>0,05$). Так, в основной группе препараты ИНФ-β

получало 15 (60,0%) больных, в группе сравнения - 45 (61,6%). Глатирамера ацетат был назначен 10 (40,0%) пациентам из основной группы, и 28 (38,4%) из группы сравнения, соответственно. Таким образом, обе подгруппы были сопоставимы по характеру назначения ПИТРС.

Таблица 3.27. Клиническая характеристика больных РС, получающих ПИТРС с ВАО и без него, (Me, 25-й; 75-й перцентили)

Признак	ВАО+ (n=25)	ВАО- (n=73)
Возраст на момент осмотра, (годы)	41,00 (29,00;51,00)	38,00 (31,00;41,00)
Возраст дебюта, (годы)	27,00 (24,00;33,00)	28,00 (22,00;37,00)
Длительность заболевания, (лет)	9,00 (3,00;18,00)	8,00 (3,00;12,00)
Наличие обострений, n (%)	5 (20,0)	7 (9,6)
Число обострений	5,00 (2,00;6,00)	4,00 (3,00;5,00)
Наличие активности (n=82), n (%)	9 (47,4) (n=19)	35 (55,6) (n=63)
Высокоактивный, n (%)	4 (21,1)* n=19	1 (1,6) (n=63)
Среднегодовая частота обострений	0,67 (0,21;1,00)	0,50 (0,33;0,88)
EDSS на момент осмотра, (баллы)	3,50 (2,50;4,50)*	2,50 (2,00;3,50)
Скорость прогрессирования, (балл/год)	0,28 (0,22;1,00)	0,40 (0,21;0,67)
Продолжительность 1-й ремиссии, (месяцы)	12,00 (5,00;36,00)	12,00 (6,00;24,00)
СННД, (баллы)	0,56 (0,44;1,50)	0,70 (0,33;1,33)
Сроки достижения инвалидизации EDSS=3, (лет)	3,00 (0,00;8,00)*	0,00 (0,00;5,00)
FS Куртцке, (СНД), (баллы)	7,00 (5,00;9,00)*	4,00 (3,00;8,00)
Появление новых очагов на МРТ, n (%)	6 (24,0%)	25 (34,2%)
Очаги на МРТ, накапливающие Gd+, n (%)	13 (52%)*	19 (26,0%)
ПИТРС: ИНФ, n (%), из них:	15 (60,0%)	45 (61,6)
ИНФ-β1a, n (%)	8 (53,3)	23 (51,1)
ИНФ-β1b, n (%)	7 (46,7)	22 (48,9)
ПИТРС: ГА, n (%)	10 (40,0)	28 (38,4)
Длительность ПИТРС, (месяцы)	34,00 (17,00;80,00)	28,00 (12,00;68,00)

Примечание: *p<0,05, между группами

Эффективность терапии препаратами ИНФ-β или ГА не зависела от наличия вирус-ассоциированных обострений в обеих группах (табл. 3.28.). При наличии ВАО отмечена тенденция к увеличению длительности болезни и продолжительность терапии препаратами ПИТРС первой линии (p>0,05 в обоих случаях). Статистически значимых различий между сравниваемыми группами выявлено не было.

Таблица 3.28. Клиническая характеристика больных РС на фоне ВАО и терапии ПИТРС (ИНФ- β и ГА), (Ме, 25-й; 75-й перцентили)

Признак	Терапия ИНФ-β (n=60)		Терапия ГА (n=38)	
	BAO+ (n=15)	BAO- (n=45)	BAO+ (n=10)	BAO- (n=28)
Пол, мужчины, n (%)	2 (13,3)	15 (33,3)	2 (20,0)	13 (46,4)
женщины, n (%)	13 (86,7)	30 (66,7)	8 (80,0)	15 (53,6)
Возраст на момент осмотра, (годы)	38,00 (32,00;51,00)	36,00 (28,00;44,00)	45,00 (26,00;55,00)	38,00 (32,00;43,50)
Возраст дебюта, (годы)	29,00 (24,00;31,00)	29,00 (23,00;38,00)	26,00 (22,00;35,00)	27,00 (20,50;34,50)
Длительность заболевания, (лет)	9,00 (2,00;19,00)	6,00 (3,00;12,00)	11,00 (4,00;18,00)	9,00 (5,50;16,50)
Появление новых очагов на МРТ, n (%)	4 (26,7)	17 (37,8)	2 (20,0)	8 (28,6)
Очаги на МРТ, накапливающие Gd+, n (%)	7 (46,7)	15 (33,3)	2 (20,0)	4 (14,3)
Высокоактивный, n (%)	2 (13,3)	3 (6,7)	1 (10,0)	0 (0,0)
Наличие обострений, n (%)	4 (26,7)	6 (13,3)	1 (10,0)	1 (3,6)
Число обострений	4,00 (2,00;6,00)	3,00 (3,00;4,00)	5,00 (3,00;6,00)	4,00 (3,00;5,50)
Среднегодовая частота обострений	0,67 (0,30;1,00)	0,60 (0,38;1,00)	0,53 (0,14;1,25)	0,44 (0,31;0,67)
EDSS на момент осмотра, (баллы)	3,00 (2,50;4,00)	2,50 (2,00;3,50)	4,25 (3,50;4,50)	2,50 (1,75;4,50)
Скорость прогрессирования, (балл/год)	0,25 (0,22;1,25)	0,50 (0,25;0,67)	0,31 (0,24;0,75)	0,25 (0,17;0,50)
Продолжительность 1-й ремиссии, (месяцы)	24,00 (8,00;80,00)	12,00 (5,00;24,00)	8,00 (2,00;20,00)	13,50 (6,50;24,00)
СННД, (баллы)	0,56 (0,44;2,00)	0,83 (0,38;1,33)	0,63 (0,42;1,50)	0,46 (0,29;1,13)
Сроки достижения инвалидизации EDSS=3, (лет)	1,50 (0,00;13,00)	0,00 (0,00;4,00)	4,00 (0,00;7,00)	0,00 (0,00;7,00)
СНД Куртцке, (баллы)	6,00 (4,00;9,00)	4,00 (3,00;7,00)	8,00 (5,00;9,00)	5,50 (2,50;8,50)
Длительность ПИТРС, (месяцы)	30,00 (13,00;77,00)	16,00 (10,00;40,00)	73,50 (30,00;83,00)	48,50 (21,00;76,00)

p>0,05 между всеми сравниваемыми группами

3.8. Терапия обострений РС

Отдельный клинический интерес представляет терапия обострений у больных рассеянным склерозом в условиях реактивации ПГВИ. По нашим данным в 23% случаев на фоне проведения пульс-терапии ГК по поводу

обострений РС регистрировалась реактивация ВПГ- инфекции в виде типичных пузырьковых высыпаний, потребовавшая дополнительное назначение противовирусной терапии ациклическими нуклеозидами (ацикловир, валацикловир). У половины из них (6 человек, 54%) клинические проявления ВПГ подтверждались лабораторно - повышенными титрами IgM к ВПГ1,2 типов. При этом в данной группе пациентов у 3 из них (27%) - выявлялось значимое повышение IgM к капсидному белку ВЭБ. Таким образом, у трети больных обострение рассеянного склероза сопровождалось лабораторно-подтвержденной микст-инфекцией ВПГ+ВЭБ.

Частые курсы иммуносупрессивной гормональной терапии глюкокортикостероидами могут приводить к активации некоторых персистирующих вирусных инфекций, в первую очередь – герпес-вирусных, с последующей резистентностью к лечению. Этой группе больных может потребоваться дополнительное тестирование на эти инфекции во время лечения РС ГК.

3.9. Переносимость интерферонов- β (ИНФ- β) и глатирамера ацетата (ГА) у больных РС при персистирующей герпетической инфекции

Для оценки **переносимости** иммуносупрессивной терапии при наличии персистирующей герпес-вирусной инфекции были проанализированы местные и общие побочные эффекты. В данную выборку вошли 93 пациента, заполнивших оригинальный опросник для оценки наличия нежелательных явлений ПИТРС, разработанный Касаткиным Д.С. и соавт. [17] (см. приложение 4). Тяжесть большинства побочных эффектов оценивалась с помощью четырехбалльной шкалы: 0 баллов - отсутствие, 1 балл - легкие, 2 балла – умеренные, 3 балла - выраженные проявления.

Наиболее частым общим побочным эффектом терапии ПИТРС является ГПС. В исследуемой выборке он встречался у 30 из 93 больных РС (32,3%), проявляясь достоверно чаще у больных с ПГВИ ($\chi^2=5,3$; $p=0,02$) (таблица 3.29.) 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, ($\chi^2=4,892$, $p=0,03$).

Таблица 3.29. Частота встречаемости гриппоподобного синдрома и клинические признаки реактивации ПГВИ

Признак	ГПС+, (n=30)		ГПС-, (n=63)		χ^2	p
	n	%	n	%		
BAO+	12	40%	10	16%	5,3	0,022
Herpes labialis чаще 1 раза в год	21	70%	17	27%	13,83	0,0002
Herpes не бывает	9	30%	46	73%	13,83	0,0002
Генитальный герпес	6	20%	4	6,40%	2,65	0,1
Ветрянка в детстве	7	23%	29	46%	4,41	0,04
Хронический болевой синдром	11	37%	8	13%	5,78	0,02
Частые ОРВИ	7	23%	5	8%	4,29	0,04
Субфебрилитет	9	30%	7	11%	3,85	0,04

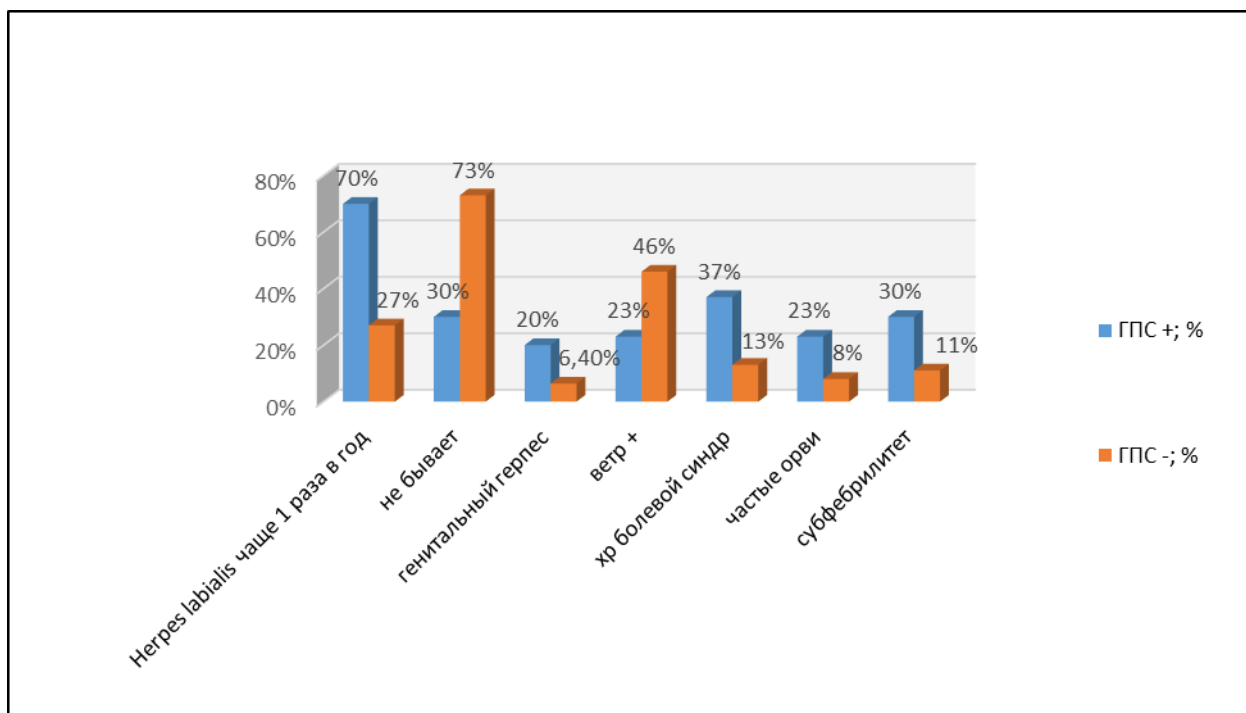


Рис. 3.10. Распространенность (%) клинический проявлений герпеса в группе с наличием и отсутствием ГПС.

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 ГПС (рис.3.10.).

При анализе полученных данных было выявлено, что средние значения КП IgG к вирусу простого герпеса 1 и 2 типа были достоверно выше показателей для группы без гриппоподобного синдрома, а также к ядерному антигену NA-IgG Вируса Эпштейна-Барр ($U=653$, $p=0,02$). По остальным показателям достоверных отличий выявлено не было (таблица 3.30.).

Таблица 3.30. Уровень (КП) антител к вирусам группы герпеса в группах с наличием и отсутствием ГПС (Me, 25-й; 75-й перцентили)

Признак	ГПС+ (n=30)	ГПС- (n=63)	P
ВПГ 1,2 IgM	0,15 (0,09;0,3)	0,17 (0,1;0,3)	0,65
ВПГ1,2 IgG	8,7 (5,52;11,4)	11,05 (6,86;11,5)	0,02
ВВЗ IgM	0,15 (0,1;0,24)	0,17 (0,1;0,24)	0,69
ВВЗ IgG	1,44 (0,88;2,64)	2,15 (1,08;3,6)	0,07
АТ к капсидному белку ВЭБ IgM	0,63 (0,49;0,79)	0,89 (0,62;1,21)	0,17
АТ к капсидному белку ВЭБ IgG	11,7(6,62;18,15)	12,8 (8,79;18)	0,45
АТ к АГ ЕА (ранний антиген) ВЭБ IgG	0,59 (0,13;0,91)	0,72 (0,23;0,95)	0,32
АТ к АГ NA (ядерный антиген) ВЭБ IgG	159,66 (121,8;270,2)	266,75 (205,8;297,42)	0,02
ЦМВ IgM	0,11 (0,07;0,186)	0,13 (0,08;0,19)	0,87
ЦМВ IgG	5,63 (1,4;7,7)	6,1 (3,30;8,3)	0,52
ВГЧ 6 типа	0,22 (0,11;0,28)	0,10 (0,05;0,36)	0,42

Большинство больных, получавших препараты ИНФ-β или ГА, в процессе лечения отмечали появление НЯ, которые чаще всего носили легкий или умеренный характер (таблица. 3.31.). Системные НЯ в виде гриппоподобного синдрома встречались достоверно чаще в группе больных,

получавших ИНФ-β. Степень выраженности системной реакции на введение препарата была достоверно выше при применении ИНФ-β, чем ГА ($p < 0,01$).

Таблица. 3.31. Частота встречаемости (%) и выраженность (Me, 25-й; 75-й перцентили) местных и системных нежелательных явлений на фоне терапии ПИТРС у больных РС

Признак	Терапия ИНФ-β (n=50)	Терапия ГА (n=35)
Нежелательные явления, n (%)	50 (100)	34 (97,6)
Системные нежелательные явления, n (%)	21 (42,0)	9 (25,7)
Выраженность системных НЯ на ПИТРС, (баллы), (Me, 25-й; 75-й перцентили)	7,00 (4,00;12,00)**	2,00 (0,00;9,00)
Местные нежелательные явления, n (%)	50 (100)	34 (97,6)
ВАО, n (%)	12 (24,0)	9 (25,7)

Примечание: ** $p < 0,01$, между группами

В таблице 3.32. представлена частота встречаемости и выраженность НЯ в общей группе больных на фоне терапии ПИТРС в зависимости от наличия или отсутствия ПГВИ. Системные НЯ достоверно чаще встречались при наличии ПГВИ (54,1%) чем без них (20,8%, $p < 0,01$). Их выраженность была достоверно выше в группе с ПГВИ ($p < 0,01$). Частота встречаемости и выраженность локальных нежелательных реакций не различалась между сравниваемыми группами ($p > 0,05$ во всех случаях).

На боль при введении предъявляли жалобы 82% больных ПГВИ + и 77% больных из группы без таковой. Отечность в месте инъекции и уплотнения также наблюдалась чаще в группе ПГВИ+ (43,2% и 56,8% соответственно) в сравнении с ПГВИ- (37,5% и 54,2% соответственно), однако различия не были достоверны. Болезненность при пальпации, покраснения, зуд и уплотнения, напротив, чаще встречались у больных ПГВИ- (различия не достоверны) (таблица 3.32.). Сравнивая степень выраженности местных побочных реакций в обеих группах, нами не было получено достоверных отличий ($p > 0,05$).

Таблица 3.32. Частота встречаемости и выраженность системных и местных нежелательных явлений в зависимости от наличия или отсутствия ПГВИ на фоне терапии ПИТРС у больных РС

Признак	ПГВИ+, (n=37)	ПГВИ-, (n=48)
ПИТРС: ИНФβ, n (%)	25 (67,6)	25 (52,1)
ПИТРС: ГА, n (%)	12 (42,4)	23 (47,9)
Системные НЯ, n (%)	20 (54,1)**	10 (20,8)
Выраженность НЯ на ПИТРС, (баллы), (Me, 25-й; 75-й перцентили)	9,00 (3,00;13,00) **	4,00 (0,00;7,50)
Местные НЯ, n (%)	37(100)	47(97,9)
Боль при введении, n (%)	30 (81,1)	37 (77,1)
Боль при введении, выраженность (M±SD)	3,49±2,88	3,25±2,96
Болезненность при пальпации, n (%)	25 (67,6)	28 (58,3)
Болезненность при пальпации, выраженность (M±SD)	3,16±3,14	2,15±2,51
Отечность в месте инъекции, n (%)	16 (43,2)	18 (37,5)
Отечность в месте инъекции, размер (M±SD)	0,70±0,97	0,50±0,74
Уплотнение, n (%)	21 (56,8)	26 (54,2)
Уплотнение, размер (M±SD)	0,76±0,76	0,65±0,70
Гиперемия, n (%)	27 (72,9)	32 (66,7)
Гиперемия, размер (M±SD)	1,19±0,91	1,00±0,70
Некроз	0 (0,0)	1 (2,1)
Зуд, n (%)	17 (45,9)	19 (39,6)
Зуд, выраженность (M±SD)	0,68±0,88	0,56±0,82
Липоатрофии, n (%)	4 (10,8)	7 (14,6)
Липоатрофии, выраженность (M±SD)	0,22±0,71	0,23±0,63

Примечание: ** - $p < 0,01$, между группами

Таким образом, у больных РС в сочетании с персистирующей герпес-вирусной инфекцией, наблюдается ухудшение переносимости терапии ПИТРС с развитием системных нежелательных явлений, наиболее часто гриппоподобного синдрома.

3.10. Результаты исследования цитокинов у больных РС

Концентрацию 15 цитокинов в сыворотке крови (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17A, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-22, ИЛ-23, ИЛ-25, ИЛ-31, ИЛ-33, ИНФ- γ , ФНО- α , sCD40L) определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex™ 200 System (Bio-Rad, США) у 36 пациентов с РС (13 мужчин и 23 женщины) и 18 здоровых доноров. Средний возраст больных РС составил $32,14 \pm 10,62$ года; средний балл по шкале EDSS $3,34 \pm 1,57$; длительность заболевания $10,54 \pm 8,4$ лет. Все пациенты имели ремиттирующий тип течения заболевания. Данная группа пациентов не отличилась от общей выборки по полу, возрасту, длительности заболевания и степени инвалидизации.

3.10.1. Результаты исследования цитокинов в общей группе больных РС и у доноров

У больных РС не отмечено различий в среднем уровне цитокинов между мужчинами и женщинами. Обнаружены значимые положительные связи между возрастом пациентов на момент осмотра и концентрацией ИЛ-6 ($r=0,36$, $p<0,05$), ФНО- α ($r=0,35$, $p<0,05$) и sCD40L ($r=0,42$, $p<0,05$), длительность болезни не коррелировала с уровнем ни одного цитокина.

В ходе проделанной работы по исследованию концентрации цитокинов в плазме крови, был обнаружен ряд различий между больными РС и здоровыми донорами (таблица 3.33.). 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 ($p>0,05$). Напротив, концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-17F, ИЛ-22, ИЛ-25 и ФНО- α при РС были достоверно ниже ($p<0,001$), чем у доноров, а снижение ИЛ-23 не достигало значимых различий ($p>0,05$). Уровни ИЛ-6, ИЛ-17A, ИЛ-21, ИЛ-31, ИНФ- γ и sCD40L не различались в сравниваемых группах.

Таблица 3.33. Концентрация цитокинов (пг/мл) у больных РС и в группе контроля (Ме, 25-й; 75-й перцентили)

Признак	Больные РС, (n=36)	Здоровые доноры, (n=18)	U-Манна- Уитни	p
ИЛ-1β	0,04 (0,00;0,08)	1,45 (0,16;2,18)	117,0	<0,001
ИЛ-4	4,43 (2,22;10,95)	0,01 (0;73;3,24)	285,0	0,48
ИЛ-6	0,59 (0,30;1,07)	1,36 (0,27;3,68)	243,5	0,1421
ИЛ-10	2,03 (0,90;2,73)	0,01 (0,00;0,01)	94,0	<0,0001
ИЛ-17А	0,57 (0,28;0,89)	0,58 (0,00;1,74)	318,0	0,92
ИЛ-17 F	0,01 (0,00;0,78)	6,76 (4,02;10,6)	20,5	<0,0001
ИЛ-21	0,01 (0,00;0,01)	0,01 (0,00;0,49)	290,0	0,54
ИЛ-22	0,01 (0,00;0,32)	47,43 (38,42;72,64)	0,0	<0,0001
ИЛ-23	2,94 (0,00;8,81)	80,11 (0,00;114,44)	228,0	0,08
ИЛ-25	0,11 (0,00;0,32)	13,73 (6,1;28,99)	60,0	<0,0001
ИЛ-31	6,33 (3,85;10,37)	6,28 (2,87;8,62)	301,0	0,68
ИЛ-33	4,32 (1,40;7,49)	0,52 (0,17;0,78)	61,5	<0,0001
ИНФ γ	0,49 (0,49;1,36)	0,45 (0,00;5,33)	314,5	0,87
ФНОα	0,53 (0,45;1,04)	17,38 (13,65;31,61)	0,0	<0,0001
sCD40L	76,77 (36,82;115,0)	110,81 (83,58;122,5)	89,0	0,23

3.10.2. Результаты исследования цитокинов у больных РС в периоды обострения и ремиссии заболевания

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 ($p < 0,01$) (таблица 3.34.). 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. Значения ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17F, ИЛ-21 и ИНФ- γ значимо не различалась между сравниваемыми группами.

Таблица 3.34. Концентрация цитокинов (пг/мл) в крови больных РС в зависимости от стадии заболевания (Ме, 25-й; 75-й перцентили)

Признак	Обострение, (n=7)	Ремиссия, (n=29)	U-Манна-Уитни	p
ИЛ-1В	0,06 (0,0; 0,12)	0,04 (0,0; 0,05)	70,5	0,22
ИЛ-4	12,33 (2,89; 16,36)	4,23 (2,22; 5,75)	62,0	0,12
ИЛ-6	0,81 (0,15; 1,48)	0,59 (0,3; 0,96)	87,5	0,59
ИЛ-10	3,67 (1,8; 5,25)	1,8 (0,9; 2,73)	37,5	0,01
ИЛ-17А	0,92 (0,42; 1,56)	0,57 (0,28; 0,78)	58,5	0,09
ИЛ-17 F	0 (0,0; 5,10)	0 (0,0; 0,62)	78,0	0,36
ИЛ-21	0 (0,0; 0,0)	0 (0,0; 0,0)	95,0	0,81
ИЛ-22	0,63 (0,0 2,21)	0 (0,0; 0,32)	73,0	0,26
ИЛ-23	10,26 (0,0; 19,74)	2,94 (0,0; 7,34)	67,5	0,18
ИЛ-25	0,32 (0,11; ,84)	0,11 (0,0; 0,32)	63,0	0,13
ИЛ-31	8,81 (6,33; 15,73)	6,33 (3,0; 9,43)	54,0	0,06
ИЛ-33	6,67 (2,79; 11,60)	4,18 (1,12; 6,67)	75,0	0,30
ИНФ-γ	0,49 (0,49; 1,48)	0,49 (0,49; 0,99)	85,0	0,52
ФНО-α	1,01 (0,49; 1,39)	0,51 (0,44; 0,68)	68,0	0,19
sCD40L	97,67 (69,49; 158,01)	69,02 (34,36; 110,35)	65,0	0,15

Баланс концентрации цитокинов в крови больных РС на разных этапах его течения может быть одним из критериев прогноза заболевания.

Логистическая оценка зависимости наличия обострения РС от концентрации цитокинов подтвердила диагностическую значимость ИЛ-10 (AUC=0,815; чувствительность 57,1%; специфичность 98,8%; p=0,001) и ИЛ-31 (AUC=0,815; чувствительность 100%; специфичность 37,9%; p=0,016) и тенденцию для ИЛ-17А (AUC=0,712; чувствительность 71,4%; специфичность 69,8%; p=0,088). Связи обострения РС и уровня других цитокинов, в частности, для ИЛ-23, ИЛ-25 и ИЛ-33 – выявлено не было (рис. 3.11.)

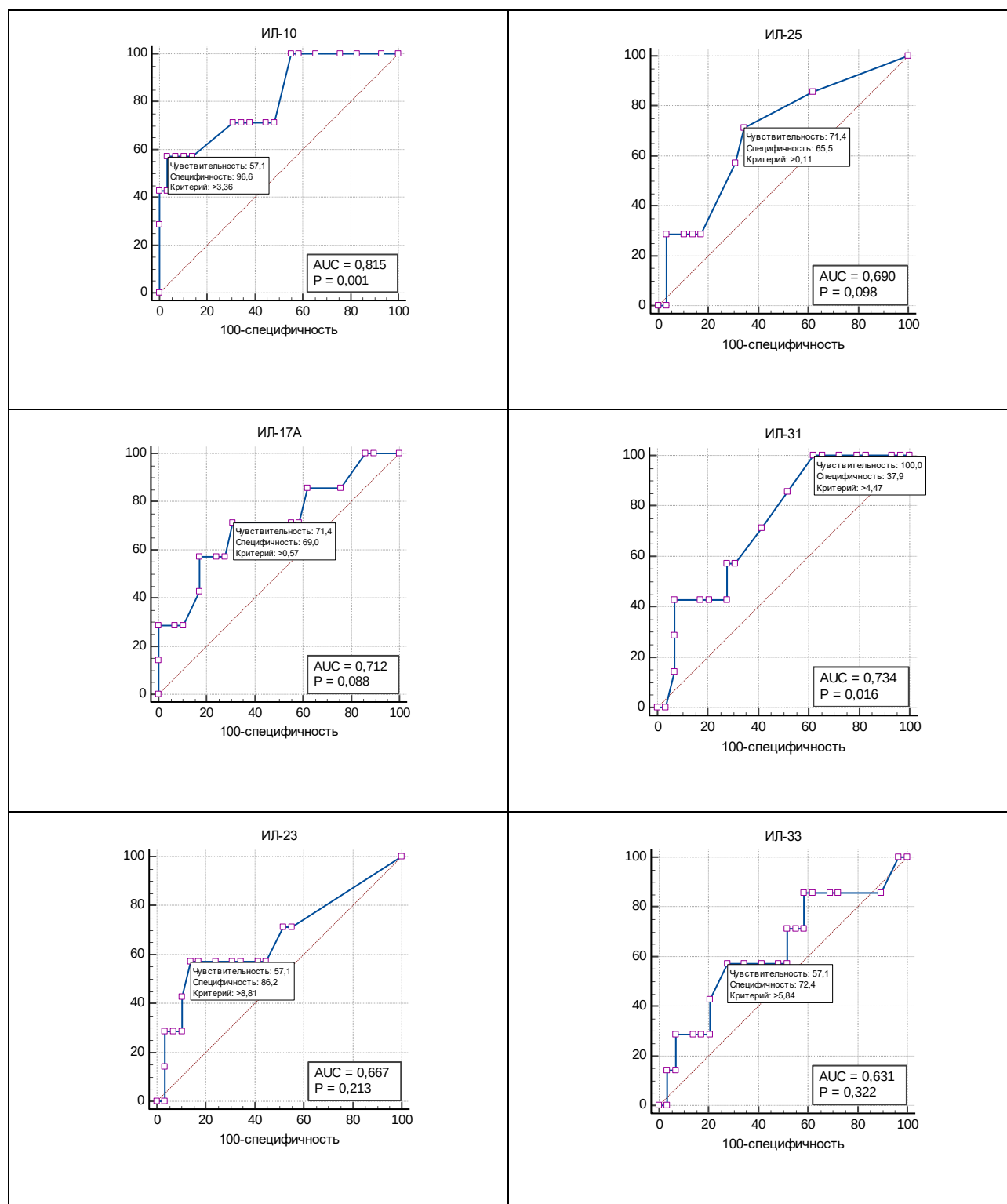


Рис. 3.11. ROC-кривые зависимости обострения РС и концентрации отдельных цитокинов (пг/мл).

3.10.3. Частота встречаемости гиперпродукции цитокинов при РС

Верхняя граница нормы ($M+3\sigma$) при исследовании сывороток здоровых доноров составила для ИЛ-1 β – 2,18 (пг/мл), ИЛ-4 – 73,24 (пг/мл); ИЛ-6 – 6,87 (пг/мл), ИЛ-10 – 9,45 (пг/мл), ИЛ-17А – 1,78 (пг/мл), ИЛ-17F – 9,50 (пг/мл), ИЛ-21 – 4,39 (пг/мл), ИЛ-22 – 58,23 (пг/мл), ИЛ-23 – 91,55 (пг/мл), ИЛ-25 – 2,43 (пг/мл), ИЛ31 – 15,08 (пг/мл), ИЛ33 – 3,40 (пг/мл), ИНФ γ – 5,33 (пг/мл), ФНО- α – 20,88 (пг/мл) и sCD40L – 281,98 (пг/мл).

Среди всех изучаемых цитокинов наиболее часто наблюдалась гиперпродукция (увеличение концентрации более чем $M+3\sigma$ у доноров) ИЛ-33 – у 20 (52,8%) больных. Повышенные значения ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-31 регистрировались значительно реже: соответственно в 2,8%, 5,6%, 5,6% и 13,8% случаев. Уровень других цитокинов ни в одном случае не превышал верхнюю границу нормы. Повышение ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21 всегда сочеталось с увеличением ИЛ-33. Гиперпродукция ИЛ-31 только у 1-го из 5-ти больных носила изолированный характер, а у остальных – наблюдалась совместно с ИЛ-33. Напротив, у большинства (14 (70%) из 20 больных) имело место изолированное увеличение концентрации ИЛ-33, а у 6-ти пациентов вместе с другими цитокинами, наиболее часто (4 случая) с ИЛ-31. Высокие значения ИЛ-33 достоверно ассоциировались с повышением концентрации ИЛ-17А ($r=0,38$, $p<0,05$), ИЛ-17F – ($r=0,38$, $p<0,05$), ИЛ-21 ($r=0,54$, $p<0,001$) и ИЛ-31 ($r=0,68$, $p<0,001$).

Высокие значения ИЛ-31 регистрировались достоверно чаще при обострении (соответственно: в 42,8% и 6,9% случаев, $p=0,04$), преобладала и продукция ИЛ-33 (71,4% и 51,7%, ($p>0,05$)). При этом превалировало сочетанное повышение уровня ИЛ-33 с другими цитокинами (ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-31) (соответственно: в 57,1% и 6,9% случаев ($p=0,008$)). Выявлены положительные ассоциации между обострением заболевания и высокими значениями ИЛ-17А ($r=0,34$, $p<0,05$), ИЛ-17F ($r=0,34$, $p<0,05$) и ИЛ-31 ($r=0,41$,

$p < 0,01$). Сочетанная гиперпродукция ИЛ-33 также достоверно коррелировала с обострением болезни ($r = 0,53$, $p = 0,001$).

3.10.4. Результаты исследования цитокинов у больных РС в зависимости от наличия клинических проявлений реактивации ПГВИ

Для изучения взаимосвязи цитокинов с герпес-вирусными инфекциями у больных РС было сформировано 2 подгруппы – с клиническими проявлениями ПГВИ и без таковых (таблица 3.35.).

Таблица 3.35. Концентрация цитокинов (пг/мл) в крови больных РС с клиническими проявлениями реактивации ПГВИ и без таковых (Me, 25-й; 75-й перцентили)

	РС с клиническими проявлениями ПГВИ, n=18	РС без клинических проявлений ПГВИ, n=18	U-Манна-Уитни	p
ИЛ-1β	0,05 (0,01;0,08)	0 (0;0,05)	103	0,04
ИЛ-4	4,88 (2,35;0,05)	2,66 (1,75;6,04)	118,5	0,17
ИЛ-6	0,78 (0,3;1,55)	0,44 (0,30;0,74)	102	0,44
ИЛ-10	2,73 (1,8;2,73)	1,5 (0,6;2,26)	108,5	0,09
ИЛ-17A	0,75 (0,42;0,99)	0,5 (0,14;0,57)	107	0,08
ИЛ-17F	0,16 (0;0,93)	0 (0;0)	121	0,14
ИЛ-21	0 (0;2,37)	0 (0;0)	121,5	0,08
ИЛ-22	0,32 (0;0,63)	0 (0;0,32)	122	0,17
ИЛ-23	8,8 (0;11,72)	1,1 (0;5,87)	101	0,04
ИЛ-25	0,27 (0,11;0,53)	0,11 (0;0,21)	104	0,06
ИЛ-31	6,95 (5,09;9,43)	6,33 (3;13,78)	148,5	0,68
ИЛ-33	6,26 (3,63;9,96)	2,37 (1,12;5,02)	83,5	0,01
ИНФ- γ	0,74 (0,49;1,48)	0,49 (0,49;0,99)	138,5	0,45
ФНО- α	0,56 (0,44;1,06)	0,52 (0,45;0,74)	146,5	0,63
sCD40L	76,77 (34,36;110,35)	74,66 (39,5;127,72)	154	0,81

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.

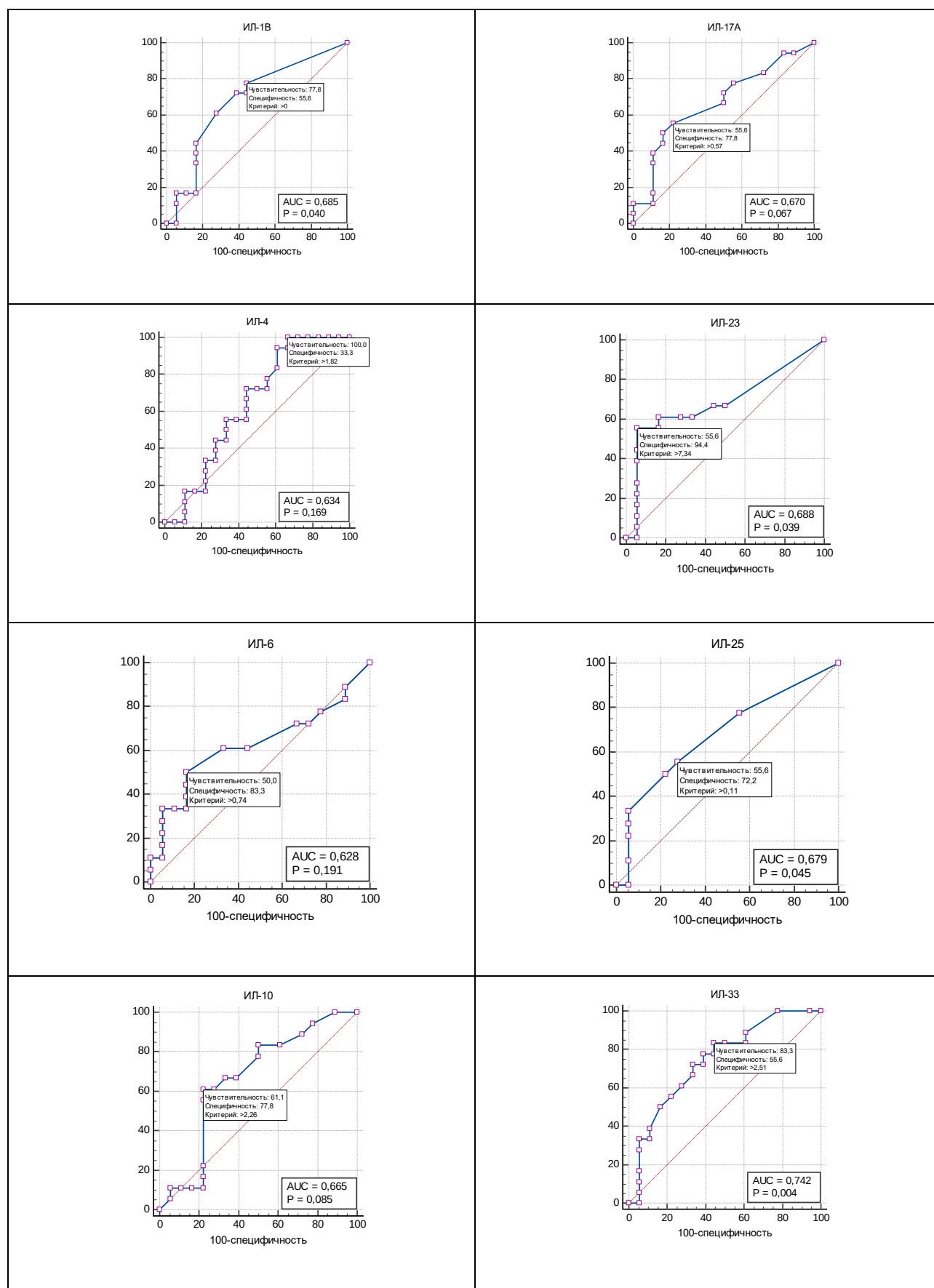


Рис. 3.12. ROC-кривые зависимости клинических проявлений ПГВИ и концентрации отдельных цитокинов (пг/мл).

При проведении логистического анализа и построения ROC-кривых между концентрацией исследуемых цитокинов и наличием клинических проявлений ПГВИ установлено, что наибольшее диагностическое значение имеет исследование ИЛ-33 (AUC=0,742; чувствительность 83,3%; специфичность 56,8%; $p=0,004$) (рис.3.12.).

Значимым является также определение ИЛ-23 (AUC=0,688; чувствительность 55,56%; специфичность 94,44%; $p=0,039$), ИЛ-1 β (AUC=0,685; чувствительность 77,8%; специфичность 55,6%; $p=0,04$) и ИЛ-25 (AUC=0,679; чувствительность 55,8%; специфичность 72,2%; $p=0,045$). Напротив, диагностическая значимость концентрации цитокинов ИЛ-17А (AUC=0,670; чувствительность 56,8%; специфичность 77,8%; $p=0,067$), ИЛ-10 (AUC=0,668; чувствительность 81,1%; специфичность 77,8%; $p=0,085$), ИЛ-4 (AUC=0,634; чувствительность 100%; специфичность 33%; $p=0,169$), ИЛ-6 (AUC=0,628; чувствительность 50%; специфичность 83%; $p=0,191$) – сомнительна.

Повышение ИЛ-31 одинаково часто наблюдалось в обеих группах пациентов (16,7% и 11,1%, $p>0,05$). Напротив, высокие значения ИЛ-33 достоверно чаще (77,7%) регистрировались при реактивации ПГВИ, чем без таковой (33,3%) ($p=0,008$). Повышение ИЛ-33 достоверно ассоциировалась с реактивацией ПГВИ ($r=0,45$, $p=0,006$), подобной закономерности не выявлено для ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21 и ИЛ-31 (соответственно: $r=0,17$, $r=0,17$, $r=0,24$ и $r=0,08$; $p>0,05$ во всех случаях). При этом наличие изолированной гиперпродукции (более 3,40 пг/мл) ИЛ-33 у больных РС имеет наибольшее диагностическое значение для оценки реактивации ПГВИ (AUC=0,722; чувствительность 77,8%; специфичность 66,7%; $p=0,004$) (рис.3.13.).

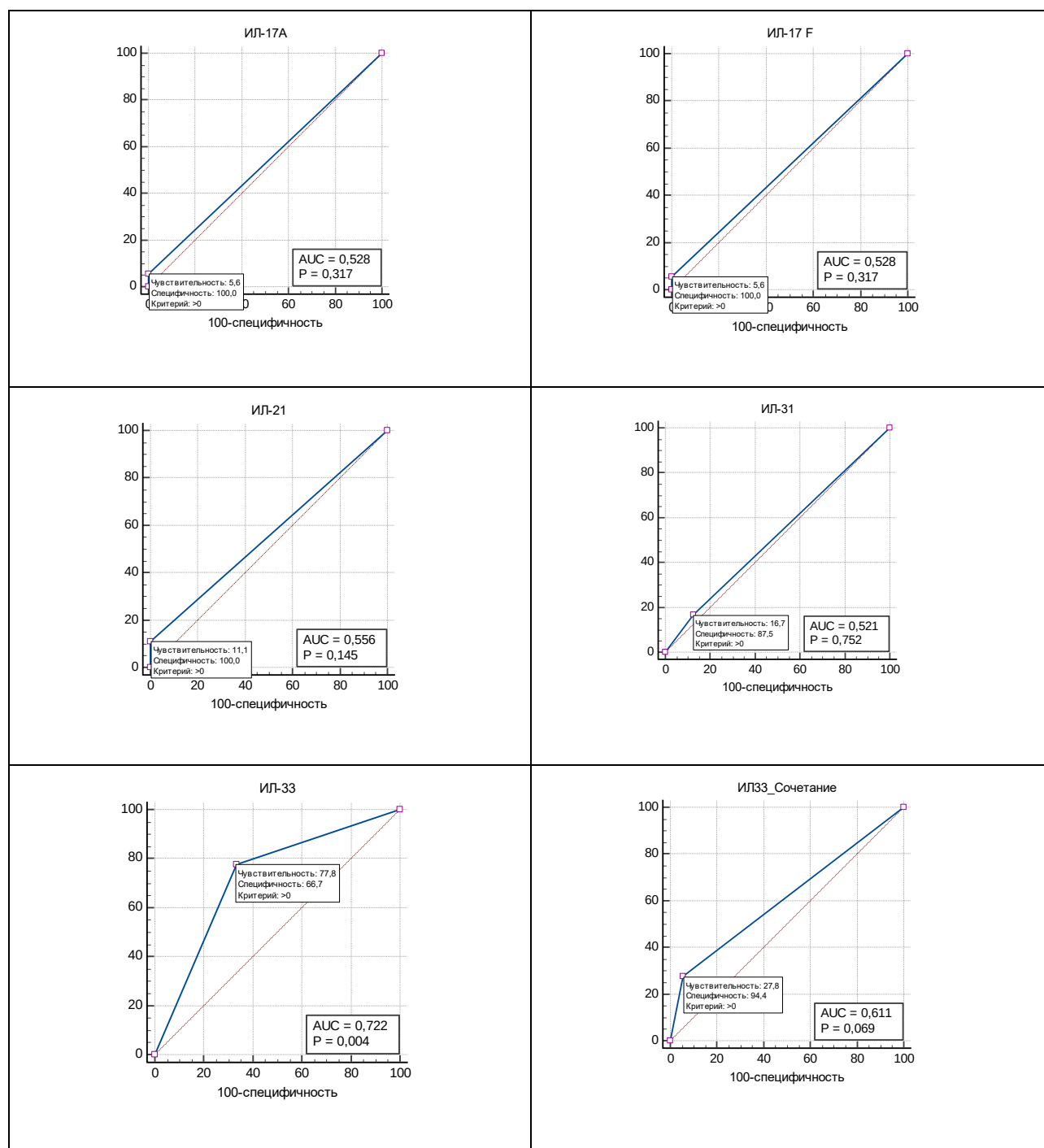


Рис. 3.13. ROC-кривые зависимости клинических проявлений ПГВИ и высоких значений отдельных цитокинов

3.10.5. Отношение шансов для гендерных различий, гиперпродукции цитокинов для стадии обострения и клинических проявлений реактивации ПГВИ у больных РС

Нами были определены ОШ для гендерных различий, высоких концентраций (более чем $M+3\sigma$ у доноров) ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-31, ИЛ-33 с развитием обострения, а также реактивации ПГВИ у больных РС. Не

отмечено влияния пола на увеличение ОШ как в плане развития обострений, так и реактивации ПГВИ (таблица 3.36.). Значимые ассоциации были выявлены только для ИЛ-31 и ИЛ-33. Так, при высоких значениях ИЛ-31 достоверно увеличивалась 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, $p=0,006$).

Таблица 3.36. Отношение шансов (ОШ) для женщин и мужчин, гиперпродукции цитокинов при обострении и клинических проявлений реактивации ПГВИ у больных РС

Признак	Обострение РС	Реактивация ПГВИ
	ОШ (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)
Пол: женщины	0,60 (от 0,11 до 3,26), $z=0,60$, ($p=0,55$)	2,80 (от 0,66 до 11,92), $z=1,39$, ($p=0,16$)
мужчины	1,17 (от 0,31 до 9,04), $z=0,59$, ($p=0,55$)	0,36 (от 0,08 до 1,52), $z=1,39$, ($p=0,16$)
ИЛ-17А, ($>1,78$ пг/мл)	13,62 (от 0,50 до 373,39), $z=1,55$, ($p=0,12$)	3,17 (от 0,12 до 83,17), $z=0,69$, ($p=0,49$)
ИЛ-17F, ($>9,50$ пг/мл)	13,62 (от 0,50 до 373,39), $z=1,55$, ($p=0,12$)	3,17 (от 0,12 до 83,17), $z=0,69$, ($p=0,49$)
ИЛ-21, ($>4,39$ пг/мл)	4,67 (от 0,26 до 85,56), $z=1,04$, ($p=0,29$)	5,61 (от 0,25 до 125,46), $z=1,09$, ($p=0,28$)
ИЛ-31, ($>15,08$ пг/мл)	10,13 (от 1,27 до 80,61), $z=2,19$, ($p=0,02$)	1,60 (от 0,23 до 10,95), $z=0,48$, ($p=0,63$)
ИЛ-33, ($>3,40$ пг/мл)	2,33 (от 0,39 до 14,04), $z=2,19$, ($p=0,35$)	7,00 (от 1,59 до 30,80), $z=2,57$, ($p=0,01$)
Сочетанное повышение ИЛ-33	18,00 (от 2,26 до 143,31), $z=2,73$, ($p=0,006$)	6,54 (от 1,59 до 62,99), $z=1,63$, ($p=0,10$)

У больных РС отмечено значимое увеличение вероятности развития клинических проявлений реактивации ПГВИ при гиперпродукции ИЛ-33 (ОШ: 7,00; 95% ДИ, от 1,59 до 30,80, $p=0,01$).

3.10.6. Результаты корреляционного анализа уровня цитокинов у больных РС в зависимости от клинических проявлений болезни и наличия антител к герпес-вирусным инфекциям

Корреляционный анализ между исследуемыми цитокинами, клиническими проявлениями РС, ПГВИ, уровнем противогерпетических антител представлен в таблице 3.37. Концентрация ИЛ-1 β значимо коррелировала с частыми (более 1 раза в год) проявлениями Herpes labialis ($r=0,42$, $p<0,01$), с повторными эпизодами опоясывающего герпеса во взрослом возрасте ($r=0,40$, $p<0,01$). Значения ИЛ-10 были связаны с активностью и наличием обострений иммуновоспалительного процесса, а также с частыми (более 1 раза в год) проявлениями Herpes labialis ($r=0,36$, $p<0,05$). Уровни ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-22 и ИЛ-23 достоверно коррелировали с повторными эпизодами ВВЗ во взрослом возрасте ($r=0,40$, $p<0,01$; $r=0,33$, $p<0,05$; $r=0,41$, $p<0,01$ и $r=0,49$, $p<0,01$, соответственно), а концентрация ИЛ-25 и ИЛ-33 с частыми проявлениями Herpes labialis ($r=0,33$, $p<0,05$ и $r=0,35$, $p<0,05$, соответственно). Значения ИЛ-31 были связаны с обострением РС ($r=0,32$, $p<0,05$), а sCD40L – с EDSS на момент осмотра ($r=0,33$, $p<0,05$).

При этом имели место обратные достоверные ассоциации различной силы между значениями ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-22, ИЛ-23, ИЛ-33 и отсутствием проявлений Herpes labialis.

Значения АТ к капсидному белку ВЭБ IgG достоверно положительно коррелировали только с концентрацией ИЛ-1 β ($r=0,34$, $p<0,05$), АТ к ядерному антигену ВЭБ IgG – отрицательно с ИЛ-17А ($r=-0,33$, $p<0,05$), а IgM АТ ВПГ 1,2 с ФНО- α ($r=-0,55$, $p<0,01$). Взаимосвязей между уровнем других цитокинов и лабораторными маркерами герпетической инфекции выявлено не было.

**Таблица 3.37. Корреляция значений цитокинов с клиническими проявлениями РС и уровнем
противогерпетических антител**

Признак	ИЛ-1 β	ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-10	ИЛ-17A	ИЛ-17 F	ИЛ-21	ИЛ-22	ИЛ-23	ИЛ-25	ИЛ-31	ИЛ-33	ИНФ- γ	ФНО- α	sCD40L
Высокоактивный	0,09	-0,03	-0,26	0,41**	0,13	-0,11	-0,24	-0,02	0,08	0,14	0,15	-0,05	0,13	-0,14	0,07
Наличие обострения	0,22	0,27	0,10	0,43**	0,29	0,19	-0,06	0,21	0,24	0,27	0,32*	0,18	0,12	0,23	0,25
EDSS на момент осмотра	0,08	0,20	0,26	-0,04	0,20	0,04	0,01	0,27	0,08	0,11	0,15	0,16	-0,04	0,27	0,33*
Скорость прогрессирования	0,10	-0,02	-0,15	0,37*	0,11	-0,05	-0,14	0,00	0,07	0,30	0,11	0,13	0,10	0,04	-0,09
T1-Gd- очаги	0,14	0,22	0,14	0,41**	0,19	0,15	-0,21	0,11	0,09	0,24	0,18	0,19	0,05	0,23	0,12
Herpes labialis – отсутствует	-0,50**	-0,34*	-0,21	-0,40**	-0,42**	-0,27	-0,08	-0,34*	-0,32*	-0,30	-0,15	-0,40**	-0,26	-0,18	-0,14
Herpes labialis чаще 1 раза в год	0,42**	0,21	0,17	0,34*	0,28	0,19	0,26	0,22	0,30	0,33*	-0,02	0,38**	0,18	-0,06	-0,05
Herpes zoster	0,40**	0,24	0,33*	0,26	0,36*	0,33	0,06	0,41**	0,49**	0,25	0,26	0,23	0,29	0,31	0,26
ВППГ 1,2 IgM	-0,13	-0,13	-0,27	-0,03	-0,22	-0,25	-0,04	-0,18	-0,04	-0,09	-0,26	-0,25	-0,08	-0,55**	-0,23
АТ к капсидному белку ВЭБ IgG	0,34*	0,09	0,05	0,16	0,11	-0,06	0,27	0,14	0,21	0,21	0,16	0,09	0,22	0,08	0,19
АТ к АГ НА (ядерный антиген) ВЭБ IgG	-0,19	-0,06	-0,20	-0,09	-0,33*	-0,18	-0,09	-0,28	-0,09	0,04	-0,05	-0,03	-0,04	-0,13	-0,14

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Герпес-вирусные инфекции у больных РС

Рассеянный склероз (РС) является одной из наиболее сложных и социально значимых проблем в современной неврологии, что определяется широкой распространенностью, постоянной тенденцией к росту заболеваемости, а также тяжелой инвалидизацией больных РС, представляющих собой преимущественно молодых людей, ведущих активную социальную деятельность. Пик заболеваемости приходится на лиц молодого трудоспособного возраста (18-45 лет). Снижение качества жизни, работоспособности и ранняя инвалидизация обуславливают высокую социально-экономическую значимость данной нозологии.

Несмотря на существенный прогресс в поиске этиологических факторов, приводящих к демиелинизирующему процессу, причина данного заболевания остается до настоящего времени неизвестной. Среди внешнесредовых факторов, предполагавшихся в качестве причины РС, уже вскоре после описания заболевания в первую очередь стали рассматриваться различные инфекционные агенты. За более чем столетнюю историю исследования инфекционной этиологии РС в качестве этиологического фактора были изучены практически все известные микроорганизмы: бактерии, спирохеты, вирусы, простейшие, риккетсии, прионы.

В качестве инфекционных факторов при возникновении РС, по мнению большинства авторов, ключевое значение могут иметь различные персистирующие герпес-вирусные инфекции, такие как ВЭБ, ВГЧ-6 типа, ВПГ, ЦМВ и др., в различных сочетаниях. В пользу вирусной этиологии РС свидетельствуют описанные эпидемические вспышки, связь дебюта или обострения заболевания с перенесённой вирусной инфекцией, создание различных вирус-индуцируемых моделей экспериментального аллергического энцефаломиелита, выявление вирусов и противовирусных антител у больных, идентификация вирусов в веществе мозга больных РС.

Биологические свойства герпес - вирусов человека: тканевой тропизм, способность к *персистенции* (непрерывно или циклично размножаться в инфицированных клетках тропных тканей) и *латенции* в организме инфицированного человека (пожизненное сохранение вирусов в морфологически и иммунохимически видоизмененной форме в нервных клетках регионарных ганглиев чувствительных нервов) [16, 38]. Ведущее место среди разнообразных заболеваний человека герпесвирусной этиологии занимает поражение нервной системы [11,30,32,33].

Пожизненное персистирование герпесвирусов в организме инфицированного человека обусловлено их уникальной способностью инкорпорировать свои ДНК в нейроны регионарных (по отношению к внешней локализации инфекции) ганглиев чувствительных нервов периферической нервной системы. Этот «изящный» способ сохранения паразитического генома в организме человека приводит к тому, что во внееридивный период герпетической инфекции иммунная система, распознающая только циркулирующие в организме биологически чужеродные антигены и не имеющая «доступа» во внеклеточные пространства, «не видит» ДНК герпесвирусов и не реагирует на них.

Доказательства этиологического и патогенетического участия герпес-вирусов при РС были получены в работах раннего [4,54,68,127,134,145,168,176,181], более позднего [12,22,23,31,94,148,149,186,200] и современного периода [63,87,91,172,184,191] при проведении эпидемиологических, клинических и экспериментальных научных исследований. Так, по данным Гончаровой З.А. и соавт. [8], герпес вирусная инфекция в любом возрасте входит в число наиболее значимых факторов риска развития РС в популяции населения РФ, и, частности, Республики Ингушетия. Авторы при обследовании 87 пациентов с РС и 61 человека в группе сравнения, установили, что частота ее встречаемости в возрасте до 15 лет составляет 28,7% и 8% ($p<0,05$), а после 15 лет – 40,2% и 16% ($p<0,05$).

В то же время, участие инфекции в запуске первичной атаки и обострений РС не вызывает сомнений. При этом группе герпес-вирусов придается основная роль как в возникновении заболевания (ВЭБ, ВПГ 1,2 типа, ВГЧ 6 типа), так и влиянии на скорость прогрессирования процесса. Однако, использование самых современных вирусологических и иммунологических методов до настоящего времени не даёт оснований связывать возникновение РС с каким-либо одним конкретным инфекционным агентом. Исследование влияния герпес-вирусов на течение рассеянного склероза представляется одним из наиболее перспективных направлений в изучении этиопатогенеза РС. В настоящее время, малоизученными остаются особенности течения, клинических проявления, а также эффективности и переносимости терапии РС в сочетании с персистирующей герпес-вирусной инфекцией (ПГВИ), а также оценки участия цитокинов при ПГВИ. Это и обусловило актуальность настоящего исследования.

4.2. Исследование специфических антител к герпес-вирусам при РС

В данной работе мы проанализировали распространенность герпес-вирусных инфекций у больных РС ($n=122$) и здоровых доноров ($n=30$). В ходе проведенного нами серологического скрининга, типоспецифические ВПГ 1,2 типа-IgG-АТ обнаруживались в крови у 89% больных РС и у 93% 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-вирусной инфекции 100% обследованных нами пациентов имели антитела, а, в группе контроля частота составила 83% ($p<0,001$).

По данным литературы, практически каждое исследование, посвященное оценке серопозитивности ВЭБ у пациентов РС, показало, что более 95% из них инфицированы данным вирусом [40,63,76,122,125,133,138,160,170]. В нашей работе 17 (14%) больных РС имели также 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 (90%) в контрольной группе, чем при РС (87%), однако разница не достигала уровня достоверности ($p=0,88$). Большинство исследований подтверждают «защитную», нейропротективную роль ЦМВ. Серопозитивность по ЦМВ связана с уменьшением риска РС. Ещё в 1983 была определена отрицательная корреляция между РС и ЦМВ – «при наличии повышенного титра антител в крови к цитомегаловирусу вероятность развития РС уменьшается» [68]. Последующие исследования в основном подтверждают эти наблюдения [106,177,192,200], что было обнаружено и в данном исследовании. После заражения ВЭБ риск развития РС увеличился в 32 раза, но не повышается после инфицирования ЦМВ, передающегося аналогичным образом [63].

В нашем исследовании инфицированность ВГЧ 6 типа была одинаковой как при РС, так и у доноров (46% ($p=0,6$), что согласуется с результатами других авторов. Так, по данным Nora-Krukke Z. и соавт. [153], частота обнаружения антител к ВГЧ-6 при РРС составляет 57,1%. Taus C. и соавт. [194] не выявили ДНК ВГЧ-6 в периферической крови и ЦСЖ у пациентов РРС, а титры антител против ВГЧ-6 были сопоставимы с общей популяцией. Сходные данные в отношении ВГЧ-6А и ВГЧ-6В также получили Ongrdi J. и соавт. [155]

Напротив, другие исследователи отмечают, что у больных РС антитела к данному типу вируса имеют более высокую концентрацию, чем в контроле. [32,101,102,130,170]. Исследования образцов сыворотки крови, проведенные Ortega-Madueño I. и соавт. [157], показали взаимосвязь между титрами IgG и IgM к ВГЧ 6 типа и обострениями течения РС. Вышеперечисленные исследования указывают на наличие определенной связи между реактивацией ВГЧ 6 типа инфекции и обострением или прогрессированием течения РС. Следует отметить, что в нашем исследовании ни у одного из обследованных

пациентов в группе контроля не наблюдалось повышенных титров IgM ВГЧ 6 типа либо клинических проявлений активной инфекции.

Таким образом, у наших пациентов с РС наблюдается большая распространенность ВЭБ и ВВЗ, подтвержденная наличием в крови повышенных уровней IgG, в сравнении со здоровыми добровольцами. Также у 14% больных РС отмечались признаки ВЭБ-инфекции и частые (в 40,2% случаев) обострения ВПГ. Средние значения антител IgG к ВЭБ были достоверно выше, чем в контрольной группе. Полученные сведения согласуются с данными литературы [40,44,76,84,133,139,160]. Случаев первичного инфицирования в ходе проведенного скринингового обследования выявлено не было, что вполне закономерно, так как, средний возраст пациентов составил 39,1 лет.

Диагностика герпесвирусной инфекции также основывается на обнаружении фрагментов её ДНК методом ПЦР в биологических жидкостях. 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 был отрицательный. В одной из работ, посвященных изучению ВГЧ 6 типа, его ДНК выявлялась в образцах сыворотки у 10 (33,3%) из 30 пациентов с РС [58]. У 7 (70,5) из 10 больных в процессе динамического наблюдения произошло обострение течения РС. У 4 (57,1%) из них обнаружена ДНК ВГЧ-6 в образцах сыворотки крови. Между тем, в исследовании, Franciotta D. и соавт. [98], при скрининге на герпес-вирусы, патогенных для человека, у 54 больных РС в сыворотке крови и парной ЦСЖ, все исследуемые образцы были отрицательными.

Отсутствуют убедительные доказательства однозначного присутствия ДНК ВЭБ в ЦСЖ. В нашей работе, при ПЦР исследовании ликвора от 16 больных РС не обнаружено ДНК ВПГ-1,2 типов, ВВЗ, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6, 7, 8 ни в одной из проб. Это согласуется с данными Mancuso R. и соавт. [140],

которые выявили ДНК ВЭБ в образцах ЦСЖ только у 1 (1,9%) из 51 пациента с РС. При этом в отличии от результатов настоящей работы ранее данная группа исследователей выявила ДНК ВВЗ в ЦСЖ у 31,6% пациентов с РС, особенно (43,5%) среди пациентов с РРС [141]. Кроме того, Soscizza С.Е. и соавт. [76], установили, что 10 (18,2%) из 55 больных РРС имели связанную с клеткой ДНК ВЭБ в ЦСЖ, а 3 (5,8%) из 51 человека – свободную ДНК ВЭБ.

Нами для уточнения диагноза РС у 16 пациентов были исследованы олигоклональные полосы IgG в сыворотке крови и ЦСЖ. Во всех (100%) случаях были выявлены олигоклональные IgG в ЦСЖ и поликлональные IgG в сыворотке крови (2 тип синтеза), что характерно для РС [24].

4.3. Микст-инфекция герпес-вирусов при РС

Обсуждается особая роль микст-инфекции, вызываемой герпес-вирусами различных типов, не только в провокации обострений, а также в инициации демиелинизирующего процесса. Большинство этих работ посвящено определению роли отдельных патогенов в развитии демиелинизирующих заболеваний ЦНС у детей [14,15,34]. Работы, в которых изучается роль инфекционных факторов в прогрессировании заболевания, во взрослой популяции не столь многочисленны [9,12,14,20,22,30].

В результате проведенного нами исследования обнаружено, что при РС наиболее часто (в 96,3% случаев) встречалась микст-герпесвирусная инфекция в виде различных сочетаний, что согласуется с данными других авторов. Гончарова З. А. и соавт. [9], также установили преобладание при РС реактивации герпес-вирусной микст инфекции над моноинфекцией (92,3% и 7,7%, соответственно). Ранее подобная закономерность выявлена и другими исследователями [23]. Так, авторы при исследовании 74 человек с РС, отмечают, что у большей части (98,6%) пациентов наблюдается реактивация хронической герпес вирусной инфекции. При этом при клинически достоверном РС имеет место преобладание (97,3%) микст-инфекции несколькими типами герпесвирусов, над моноинфекцией (2,7%), а при клинически изолированном синдроме встречалась только моноинфекция ВЭБ.

В нашей работе, наиболее распространенным возбудителем микст-инфекции являлся ВЭБ, что согласуется с результатами (92,3%) других авторов [9], у которых частота выявления ВПГ 1, 2 и ЦМВ составила соответственно 77% и 69%. У трех наших больных с РС ВЭБ также был единственным возбудителем при моно-инфекции. Однако, в работе Гончарова З. А. и соавт. [9], случаи моно-инфекции были представлены ВПГ 1,2 типов.

Самым распространенным вариантом микст-инфекции у наших пациентов РС являлось сочетание ВПГ 1,2+ВВЗ+ВЭБ+ЦМВ. Оно встречалось у 55 (45%) пациентов, в отличие от 7 человек (23%) здоровых добровольцев ($\chi^2=3,9$, $p<0,05$). При этом частота вирусных сочетаний микст-инфекции в группах с реактивацией ПГВИ и без нее, данные достоверно не различались. Эти результаты согласуются и с исследованиями других авторов, установивших, что у больных РС при смешанной герпесвирусной инфекции наиболее часто (в 25,7% случаев) выявлялось сочетание 5 типов вируса герпеса [20]. Напротив, по данным Гончаровой З. А. и соавт. [9], самым распространенным (34,6%) вариантом герпетической микст-инфекции было сочетание ВПГ 1, 2 типов, ВЭБ и ЦМВ.

Возможно, что сочетание нескольких инфекционных агентов является фактором риска для провокации и поддержания демиелинизирующего процесса. По мнению, отдельных исследователей при наличии более 3 представителей герпесвирусов возрастает риск прогрессирования демиелинизирующего процесса [23].

4.4. Серопревалентность по вирусам герпеса в общей популяции

В нашей работе в группе контроля у всех (100%) обследуемых наблюдалась микст-инфекция. Соломай Т.В. и соавт. [35], провели проспективное продольное когортное исследование серопревалентности ВПГ 1, 2 типов, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6 типа у 92 условно здоровых лиц (доноры крови и ее компонентов) 61 мужчины и 31 женщины в возрасте от 19 до 60 лет (средний возраст $41,0 \pm 1,1$ г.). По данным авторов, серопревалентность по IgG

для ВПГ 1 типа составила 90,2% (95%; ДИ = 84,1–96,3%), ВПГ 2 типа - 22,8% (95 %; ДИ = 14,2–31,4), ВЭБ – IgG VCA 98,91% (95%; ДИ = 96,8–101,0%) и IgG EBNA 95,7% (95 %; ДИ = 91,5–99,9%), ЦМВ 84,8% (95%; ДИ = 77,4–96,2%) и ВГЧ 6 типа – 60,87% (95%; ДИ = 50,8–70,9%). ВЭБ инфекция являлась самой распространенной среди исследуемых нозологий (98,91%) и характеризовалась статистически достоверно более высокими уровнями специфических IgG. У 68,5% доноров крови и ее компонентов выявлялись маркеры активной герпесвирусной инфекции, вызванной любым из герпес-вирусов – ВПГ 1, 2 типов, ВЭБ, ЦМВ или ВГЧ 6 типа. При этом отсутствовали клинические проявления инфекции и изменения в общем и биохимическом анализах крови, что указывало на бессимптомную реактивацию латентной инфекции. Не установлено влияния бессимптомной реактивации герпесвирусных инфекций на уровни общих IgA, IgM, IgG, IgE и ЦИК. Кроме того, доноры с маркерами сочетанной активной инфекции были выявлены всего в 4,3% случаев. У двух человек обнаружена активация ВЭБ и ВГЧ 6 типа, у одного – ЦМВ и ВГЧ 6 типа, и у одного – ВПГ1 типа, ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ 6 типа.

По мнению исследователей, серопревалентность по вирусам герпеса в группе обследованных доноров находилась в пределах значений, характерных для взрослого населения, полученных в других исследованиях. Так, для ВПГ 1 типа она составляет – 77,0–97,5% [81], для ВПГ 2 типа – 16,3–21,2 % [81,119], для ВЭБ – 94,0–98,3% [162,198], для ЦМВ – 53,0–93,0% [188,198] и для ВГЧ 6 типа – 60,0–78,75% [169,188].

Данные Марданлы С.Г. и соавт., [25], которые исследовали методом ИФА на наличие IgG к вирусам герпеса человека 1-6 и 8 типов большие когорты сывороток из медицинских организаций Московской области от детей в возрасте 0-18 лет (от 1006 человек) и пожилых пациентов в возрасте 60-99 лет (1004 человека) свидетельствуют, что от 45,0% до 61,3% детей в возрасте 0-2 года инфицированы ВПГ 1 типа, ВВЗ, ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ 6 типа. Не выявлено связи с возрастом детей инфицированности ВПГ-2 типа и ВГЧ-6

типа. Однако обнаружена тенденция к увеличению с возрастом (вплоть до 16-18 лет) инфицированности ВПГ 1,2 типов, ВВЗ и ВЭБ. У детей в любой возрастной группе отмечено одновременное инфицирование двумя (от 18,6 до 35,9%, в среднем 25%), тремя (от 17,1 до 40,7%, в среднем 27,3%) и четырьмя (от 13,2 до 30,8%, в среднем 29,2%) типами герпес-вирусов. Редко (от 0 до 6,7%, в среднем 2,7%) встречались случаи инфицирования пятью типами герпес-вирусов, а более сложные миксты были представлены единичными случаями.

Напротив, в сравнении с детьми, подавляющее (более 95%) большинство пожилых пациенты всех возрастных групп были инфицированы ВПГ-1 типа, ВВЗ, ВЭБ и ЦМВ, а антитела к ВПГ 2 типа выявлены у 21,3-26,6% всех обследованных лиц этого возраста. У пожилых пациентов отсутствовало различие по частоте серопервалентности к герпес-вирусам связанное с возрастом, а также не выявлено лиц, интактных ко всем типам герпеса, инфицированных только одним или семью типами. Редко встречалось одновременное выявление антител к двум и трем (в среднем 0,7%, от 0 до 1,5%), а также к шести (в среднем 1,8, от 0 до 4,5%) типам герпес-вирусов.

Большинство пожилых пациентов были инфицированы четырьмя (в среднем 65,9%, от 62,3 до 74,6%,) и пятью (в среднем 25,1% от 20,6 до 32,3%) типами ВГЧ. В целом, по данным авторов к 60 годам жизни практически все обследованные лица, проживающие в отдельном районе Московской области, инфицированы не менее чем тремя типами, а большинство – уже четырьмя герпес-вирусами, как правило, ВПГ-1 типа, ВВЗ, ВЭБ и ЦМВ. Инфицированность населения ВПГ-2 типа сравнительно невелика даже для лиц пожилого возраста и очень мала у детей всех возрастных групп [25]. Таким образом, только наличие микст-инфекции недостаточно для развития РС и важное значение имеют и другие (эпигенетические, генетические) факторы.

4.5. Клинические проявления герпетической инфекции при РС

По данным анкетирования, 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 периодичностью 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 в сыворотке крови отсутствовали типоспецифические ВПГ-антитела, 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, только осмотром - у 8.

У некоторых пациентов, на фоне проводимой пульс-терапии ГК, развивалось обострение ПГВИ. У 24% пациентов (29 человек) реактивация ПГВИ, вызванной ВПГ 1, 2 типов, предшествовала в сроки до 2 недель обострению рассеянного склероза (т.н. вирус-ассоциированные обострения). У больных с ВАО+ РС, достоверно чаще встречалась реактивация простого герпеса ($p < 0,01$); с обострениями чаще 1 раза в год ($\chi^2 = 5,46$; $p < 0,05$). Мегерян В.А. [27], отметил при РС высокую (8,9%) частоту реактивациями ПГВИ, которая предшествовала обострениям болезни либо развивалась на фоне пульс-терапии ГК. Прямые (везикулярные высыпания) и косвенные (лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, субфебрилитет) признаки реактивации ПГВИ у больных РС встречались достоверно чаще (17,7%), в сравнении пациентами с дегенеративными заболеваниями позвоночника (11,9%, $p < 0,05$). [27]

Поскольку у пациентов часто отсутствуют специфические клинические проявления реактивации ПГВИ, для верификации необходимо учитывать, как клинические, так и лабораторные показатели. Несмотря на наличие методик

выявления IgM и IgG антител к герпес-вирусным инфекциям в формате линейного иммуноблоттинга [26], исследование данных показателей с помощью ИФА имеет большое значение среди лабораторных тестов, позволяющих верифицировать специфический гуморальный иммунного ответа на герпес-вирусы [4,17,24,25,26].

4.6. Герпес-вирусная инфекция – течение и активность РС

По данным, отдельных авторов реактивация ПГВИ значительно чаще встречается при обострении, чем при ремиссии РС (13,9% и 5,9%, соответственно, $p < 0,05$) [27]. Полагают, что не только острая инфекция, но и выработка антител к антигенам ВЭБ играют роль в возникновении или поддержании активности заболевания при РС [92,122]. Так, по данным Farrell R.A. и соавт. [92], у всех больных с РРС, первично-прогрессирующим РС и клинически изолированным синдромом имели место серологические доказательства предыдущей инфекции ВЭБ, но не обнаружено маркеров литической реактивации вируса. Выявлены значительные различия в титрах IgG к EBNA-1 между подгруппами, самые высокие наблюдались в когорте РРС по сравнению с первично-прогрессирующим РС ($p < 0,001$) и клинически изолированным синдромом ($p < 0,001$). Появление очагов на МРТ, накапливающих Gd, коррелировало с IgG к EBNA-1 ($r = 0,33$, $p < 0,001$) и соотношением EBNA-1:VCA IgG ($r = 0,36$, $p < 0,001$). Концентрация IgG антител к EBNA-1 также коррелировало с изменением объема очага по T2 ($r = 0,27$, $p = 0,044$) и баллом по EDSS ($r = 0,3$, $p = 0,035$). Авторы полагают, что активность болезни при РС связана с повышенной выработкой IgG антител к EBNA-1 (маркер латентной фазы вируса), а отсутствие связи между маркерами вирусной реактивации в периферической крови и поражениями в T1Gd + предполагает ограниченную роль острой инфекции ВЭБ в поддержании активности заболевания [92].

В других работах также отмечены подобные закономерности. Kvistad S. и соавт. [122], в течение двух лет наблюдали за 87 пациентами с РС до и во время их лечения ИНФ-β. Проводилось динамическое исследование МРТ,

измерение сывороточных антител IgM и IgG к EBNA-1, EA, VCA антигенам ВЭБ и оценка с помощью модели логистической регрессии ассоциации между ними и активностью РС. Авторами установлено, что более высокие уровни IgG анти-EBNA-1 связаны с повышением активности по МРТ ($OR = 2,95$ (95% ДИ 1,07-8,10; $p=0,036$) и ее варианта комбинированной уникальной активности (сумма T1Gd+очагов или появление новых T1Gd+очагов или увеличивающихся площади поражений T2). Большинство пациентов не имели анти-VCA IgM. Однако, на фоне терапии ИНФ- β наблюдалась обратная связь ($OR=0,32$ (95%) ДИ 0,12-0,84; $p= 0,021$) между наличием высоких значений анти-VCA IgM и МРТ комбинированной активностью заболевания. По мнению, исследователей эти данные подтверждают прямую связь между уровнями анти-EBNA-1 IgG и активностью РС. При этом наличие обратной ассоциации между признаками МРТ-активности и уровнем IgM анти-VCA на фоне терапии ИНФ- β , позволяет рассматривать данный показатель в качестве возможного биомаркера хорошего ответа на лечение ПИТРС первой линии.

Напротив, в других работах отмечено увеличение концентрации сывороточных антител против VCA и EBNA-1 антигенов ВЭБ с достоверным РС, в сравнении с пациентами с клинически изолированным синдромом [20]. Нами выявлена зависимость обострений заболевания от реактивации инфекции, вызванной ВЭБ. Так, в стадии обострения РС уровень АТ IgM к капсидному белку ВЭБ был достоверно выше, чем в ремиссию ($p=0,009$). В результате корреляционного анализа, установлена связь повышенного уровня IgM антител к VCA ВЭБ с более высокой МРТ-активностью процесса: капсидный антиген и T1-Gd+-очаги ($r=0,46$), капсидный антиген и новые T2 – очаги ($r=0,48$).

Comabella M. и соавт. [77], оценили прогностическую роль выработки антител на вирусы, определенных в начале заболевания, на долгосрочные исходы заболевания. Авторы наблюдали в течение 20 (17,2–22,8) лет когорту из 143 пациентов с РС на предмет связи продукции вирус-специфических антител с долгосрочной инвалидностью и исходами болезни. В отличие от

иммунного ответа на ЦМВ, уровни EBNA1-специфического IgG коррелировали с тяжестью заболевания ($r=0,17$; $p=0,04$) и с повышенной частотой рецидивов во время последующего наблюдения (ОР: частота рецидивов 1,26; 95% ДИ, 1,03–1,56; $p=0,02$). Наличие IgG антител к VCA ВЭБ ассоциировалось с более высоким риском назначения пациентам ПИТРС первой (ОР 1,45; 95% ДИ 1,12–1,88; $p=0,005$) и второй линии лечения (ОР 2,03; 95% ДИ, 1,18–3,49; $p=0,01$), а высокие значения IgG антител к VCA ВЭБ были связаны с более коротким временем до назначения ПИТРС первой ($p=0,004$) и второй линии терапии ($p=0,02$). Авторы полагают, что повышенные иммунные реакции против различных антигенов ВЭБ на ранних стадиях болезни могут влиять на долгосрочный прогноз заболевания.

Существует мнение, что динамика антител к ВЭБ может отражать изменение активности заболевания, а мониторинг их концентрации можно использовать в качестве лабораторного маркера активности при РС. Bose A. и соавт. [66], опубликовали данные систематического обзора, посвященного оценке клинической пользы исследования антител к ВЭБ в качестве прогностических, мониторинговых или фармакодинамических биомаркеров РС. В него вошли 696 уникальных результатов, опубликованных по данной теме в PubMed и EMBASE с момента их создания до 1 апреля 2022 года. 285 источников были рассмотрены полностью, из них 36 полнотекстовых статей соответствовали критериям для извлечения данных были просмотрены. Клинические и МРТ-данные были извлечены из полнотекстовых статей для сравнения и синтеза.

Авторами отмечена неоднородность выборочной популяции, клинических показателей исходов, методов анализа и статистической обработки результатов, что ограничило возможности обобщения и проведения метаанализа. Уровни антител к ВЭБ не были четко связаны с клиническими маркерами заболевания, включая переход от клинически изолированного синдрома в РРС, степень неврологического дефицита по FS Куртцке или фенотипом заболевания. Мониторинг концентрации IgG антител к EBNA1

может временно отражать активность воспалительного заболевания, оцениваемую с помощью гадолиний-контрастных МРТ поражений. Имеется также ограниченные данные о снижении уровней антител ВЭБ после начала терапии ПИТРС. Использование антител к ВЭБ в качестве биомаркеров в клинической практике имеет достаточно ограниченный из-за отсутствия методологической точности, надежности и валидации проведения исследований [66]. По мнению авторов, определение уровня антител к ВЭБ не может рассматриваться в качестве прогностических биомаркеров при РС, а области их применения в большей мере связаны с исключением диагноза РС и ответом на терапию ПИТРС. В этой связи, полученные нами данные по IgM антителам к VCA ВЭБ и МРТ-активностью при РС, могут свидетельствовать о том, что реактивация ВЭБ является одним из дополнительных триггеров обострений РС. Для подтверждения этого положения, необходимо проведение дальнейших исследований.

В целом, имеющихся на настоящее время данные исследований связи между уровнем антител к ВЭБ и активностью РС достаточно противоречивы. С одной стороны, это может быть обусловлено методологическими особенностями проводимых работ, связанных с исследованием рутинных антител к антигенам ВЭБ. Вместе с тем, в экспериментальных исследованиях установлено, что повышенные сывороточные реакции антител, специфичных к ВЭБ, в группе с РС выходят за рамки иммунного ответа на EBNA1, что предполагает более выраженную дисрегуляцию реакций антител, специфичных к ВЭБ, чем считалось ранее [197]. Так, авторы исследовали реакции антител и Т-клеток на ВЭБ в сопоставимых по полу, возрасту и HLA-DRB1*15:01 когортах нелеченных пациентов РРС, здоровых лиц серопозитивных по ВЭБ и пациентов с постинфекционным мононуклеозом после 6 месяцев от разрешения заболевания. Кроме того, была оценена способность специфичных для ВЭБ Т-клеток реагировать на антигены ЦНС.

На фоне одинаковой вирусной нагрузки ВЭБ в мононуклеарных клетках периферической крови во всех сравниваемых группах, при РРС, в сравнении с

контролем образование IgG антител на EBNA1 и антиген капсида вируса (VCA) были значительно повышены (EBNA1– $p=0,008$, VCA– $p=0,03$). Кроме того, выработка IgG на EBNA2 и антигены семейства EBNA3 также значимо чаще встречалась при РС (EBNA2 – $p=0,04$ и EBNA3 – $p=0,005$). В анализах *ex vivo* ответы Т-клеток на аутологичные В-клетки, трансформированные ВЭБ, и на EBNA1 в значительной степени не изменились численно, но значительно возросла продукция ИЛ-2 в ответ на определенные стимулы у РС. Специфичные для ВЭБ поликлональные линии Т-клеток как от РС, так и от контрольных групп показали высокий уровень распознавания аутоантигенов со стороны ЦНС, и несколько нейрональных белков оказались общими мишенями, включая MOG, MBP, PLP и MOBP. Таким образом, стимуляция поликлональных линий Т-клеток, расширенной ВЭБ, с 9 кандидатами на аутоантигены ЦНС выявила высокий уровень аутореактивности и свидетельствовала на способность компартмента Т-клеток, индуцированного вирусом, повреждать ЦНС [197].

4.7. Взаимодействие инфекции ВЭБ с другими герпес-вирусами при РС

Важную роль на выработку вирус-специфических антител и развитие РС играет синергическое взаимодействие микст-инфекции ВЭБ с другими герпес-вирусами. Так, Grut V. и соавт., [107], провели исследование образцов, собранных до клинического начала РС регистров 6 шведских биобанков. Анализировался возможный синергетический эффект между высокой серореактивностью против вирусных антигенов ВГЧ-6А типа и ВЭБ относительно риска развития РС в более позднем возрасте. В работу был включен биологический материал от 670 человек, у которых позже развился РС, и 670 лиц контрольной группы. Все образцы взяты до клинического начала РС в возрасте до 40 лет. Выбор контроля проводился случайным образом и был сопоставлен по биобанку, полу, возрасту на момент взятия пробы и дате рождения с пациентами. Никаких значимых взаимодействий не наблюдалось в молодой (менее 24,9 лет) когорте. Напротив, в старшей

подгруппе (более 24,9 лет) обнаружено значительное взаимодействие между высокой серореактивностью IgG антител к EBNA-1 ВЭБ и высокой серореактивностью IgG антител к IE1A антигену ВГЧ-6А (атрибутивная пропорция взаимодействия = 0,45; 95% ДИ, 0,17–0,72). Сочетание двух факторов риска было связано с существенно повышенным риском развития РС (ОР = 6,7; 95% ДИ, 3,9–11,5).

Значимые антагонистические взаимодействия обнаружены между высокой серореактивностью против антигенов ЦМВ (pp28, pp52, pp150) и EBNA-1 ($p < 0,001$). В более старшем возрасте также наблюдалось антагонистическое взаимодействие между высокой серореактивностью IgG антител к gI антигену ВВЗ и к EBNA-1 ВЭБ. Не наблюдалось значимых взаимодействий между высокой серореактивностью против EBNA-1 и ВПГ 1,2 типов, ВГЧ-6В типа [107]. По мнению авторов, эти данные указывают на биологическое взаимодействие между двумя инфекциями и напрямую подтверждают гипотезу Fierz W. [96] о синергизме инфекции ВЭБ и ВГЧ-6А в развитии РС. Полагают, что инфицирование нейротропным ВГЧ-6А типа приводит к трансформации латентно инфицированных ВЭБ В-клеток в ЦНС. Оба вируса вызывают ответ Т-клеток, либо специфический по отношению к ВГЧ-6А и ВЭБ, либо неспецифический в качестве ответа на суперантиген, кодируемый HERV-K18 [97]. Такие вызванные вирусом ответы Т-клеток могут также вторично приводить к аутоиммунным явлениям.

4.8. Особенности клинических проявлений РС и данных МРТ при реактивации ПГВИ

В нашей работе длительность РС на момент осмотра варьировала 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%) и у 22 (18%) человек наблюдалось обострение. 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 достоверно более раннее начало заболевания ($27,2 \pm 8,6$ лет), чем в группе сравнения ($30,8 \pm 8,9$) ($p < 0,05$). Более раннее начало РС у пациентов РС с ВАО, возможно, связано с провоцирующим влиянием герпес-вирусов на развитие аутоиммунного процесса. Полагают, что инфицирование ВЭБ в подростковом возрасте или позже может быть достаточным для возникновения РС у лиц с генетической восприимчивостью или другими факторами риска [107]. При этом риск развития РС после инфицирования ВЭБ в раннем детстве может зависеть от реактивации ВЭБ и коинфекции ВГЧ-6А.

В группе у больных с РС с вирус-ассоциированными обострениями при одинаковом возрасте и длительности заболевания, наблюдается более неблагоприятное течение демиелинизирующего процесса: более ранний дебют заболевания, преимущественно полисимптомное начало, больше число обострений, более выраженный неврологический дефицит, более высокий балл по шкалам EDSS и FS, и, следовательно, более высокая активность заболевания и большая степень инвалидизации, по сравнению с пациентами без вирусной инфекции. Это согласуется и с результатами других исследований [9,12,23,27]. Таким образом, наличие реактивации ПГВИ следует рассматривать как прогностически неблагоприятный фактор течения РС.

4.9. Переносимость иммуносупрессивной терапии при наличии реактивации ПГВИ у больных РС

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 [18]. В процессе терапии ИНФ- β или ГА практически все

пациенты отмечали появление НЯ, в основном за счет местных побочных реакций. В большинстве случаев они носили легкий или умеренный характер. Не выявлено значимой разницы в частоте встречаемости НЯ между ИНФ-β и ГА. Однако, выраженность системных реакций (ГПС или системная вазомоторная реакция) была достоверно выше при применении ИНФ-β, чем ГА. На фоне терапии ГА, в сравнении с ИНФ-β, значимо преобладали частота и выраженность уплотнения кожи и липоатрофии, что отмечают и другие исследователи [36]. Некроз кожи развивался только у одного больного, получавшего ИНФ-β. Местные побочные эффекты достоверно не различались между подгруппами больных РС с ВАО+ и без него.

ГПС в виде повышения температуры тела, озноба и головной боли – наиболее распространенная системная реакция на введение препаратов ИНФ-β [124]. Полагают, что он является и одной из самых частых причин прекращения терапии ПИТРС [111]. В нашем исследовании ГПС встречался у 42,0% больных, получающих ИНФ-β. По данным ряда авторов, его частота варьирует от 25% до 72,3%, в большинстве (71,3%) случаев в виде легкой степени тяжести [19,120]. В исследуемой нами выборке ГПС встречался у 30 (32,3%) из 93 больных РС проявляясь достоверно чаще при ВАО+ ($\chi^2=5,3$; $p=0,22$). Степень выраженности ГПС в основной группе пациентов и группе сравнения значимо не отличались.

У больных с ГПС значимо 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) – ($\chi^2=4,89$, $p=0,027$). 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% – частые ОРВИ, в 37% – хронический болевой синдром, в 30% – субфебрилитет, непосредственно не связанный с введением инъекциями ИНФ-β, что было достоверно выше, чем в группе без ГПС.

Выявлено, что IgG к ВПГ 1 и 2 типа, а также к ядерному антигену NA-IgG ВЭБ были достоверно выше в группе без ГПС ($p=0,02$).

Развитие системной реакции на фоне применения ГА отмечается почти у 16% пациентов [174]. Клинически она отличается от ГПС и обычно состоит из различных комбинаций следующих эффектов: стеснения в груди, одышки, приливов, сердцебиения, потоотделения и беспокойства, начинающихся сразу после инъекции ГА и разрешающихся спонтанно в течение нескольких минут без каких-либо последствий [174]. В нашем исследовании частота развития специфической генерализованной системной реакции на ГА составила 25,7%, что выше чем регистрировалось ранее (6,0%) [36].

Таким образом, у больных РС в сочетании с персистирующей герпес-вирусной инфекцией, наблюдается снижение эффективности иммуномодулирующей терапии ПИТРС и ухудшение её переносимости с развитием системных нежелательных явлений, наиболее часто гриппоподобного синдрома. В нашем исследовании достаточно высокая частота реактивации ПГВИ на фоне терапии ИНФ- β и ГА возможно связана с целенаправленным поиском данной инфекции у наших больных (анкета/опросник), редким применением противовирусных препаратов и вакцины против ВВЗ. Это может быть также обусловлено низкой осведомленностью врачей о возможности реактивации герпеса на фоне терапии данными препаратами и мерах ее профилактики.

Оценка влияния хронической герпетической инфекции на переносимость и эффективность ПИТРС и связанные с этим безопасность и длительность терапии имеют важное значение при ведении больных с РС, быстром купировании рецидивов заболевания, а также при необходимости изменения схемы лечения и назначении ПИТРС второй линии. В этой связи важным являются полученные нами данные о высокой частоте реактивации ПГВИ у больных РС на фоне применения ГА и ИНФ- β , несмотря на наличие противовирусных свойств у последнего [51,61,167]. Выявленная нами связь между ГПС и наличием реактивации ПГВИ, позволяет по-новому подойти к

прогнозированию риска реактивации ПГВИ на фоне назначения ПИТРС второй линии. Мы полагаем, что оценка наличия герпес-вирусной инфекции (анамнез, шкала оценки, наличие вакцинации) должна проводится на самом раннем этапе ведения больных РС уже во время планирования индивидуальной траектории их лечения.

4.10. Терапия обострений у больных РС и реактивация ПГВИ

Отдельный клинический интерес представляет терапия обострений у больных рассеянным склерозом. Пульс-терапия высокими дозами глюкокортикоидов (ГК) является одним из методов лечения рецидивов РРС [2]. В ряде случаев пульс-терапия кортикостероидами оказывается неэффективной, а порой вызывает ухудшение состояния больного с нарастанием неврологической симптоматики и тяжести обострения, что может иметь непосредственную взаимосвязь с активной герпес-вирусной инфекцией.

По данным литературы, повторная пульс-терапия, в виде перорального приема или внутривенного введения высоких доз метилпреднизолона в течение 3 дней, не увеличивает риск возникновения бактериальных или грибковых инфекций. Однако, на ее фоне могут развиваться тяжелые вирусные инфекции, такие как ВВЗ или ВПГ [126]. По мнению Мегерян В.А. [27], у больных РС реактивация ПГВИ часто предшествуют обострениям болезни либо развиваются на фоне пульс-терапии ГК. Прямые (везикулярные высыпания) и косвенные (лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, субфебрилитет) признаки реактивации ПГВИ у больных РС встречались чаще на фоне пульс-терапии ГК – у 52 (17,7%) из 293 пациентов, чем без нее – 47 (11,9%) из 395 пациентов соответственно ($p < 0,05$). Результаты наших наблюдений показали, что у 23% больных РС с частыми проявлениями герпетической инфекции, была зарегистрирована реактивация ВПГ-инфекции в виде типичных пузырьковых высыпаний простого герпеса при проведении пульс-терапии по поводу обострения РС. У данной категории пациентов потребовалось дополнительное назначение противовирусной терапии ациклическими нуклеозидами (ацикловир, валацикловир).

Большое практическое значение имеет тот факт, что после уменьшения активности ПГВИ на фоне адекватной противовирусной терапии и терапии ГК было достигнуто улучшение клинического течения заболевания, что указывает на важность своевременной коррекции иммунологических нарушений. В данной конкретной клинической ситуации наиболее целесообразным является, помимо стандартно проводимой пульс-терапии, назначение специфической противовирусной терапии и регулярное тестирование на ВПГ- инфекции [205].

4.11. Цитокины и РС

В патогенезе РС важную роль играет дисбаланс в про- и противовоспалительных цитокинов [3,13,21,39,55]. Соотношение между различными компонентами цитокиновой сети во многом отражает направленность иммуновоспалительного процесса при РС, от которого зависят течение, исход и прогноз заболевания. Вопросы, касающиеся изучения роли отдельных цитокинов в иммунопатогенезе РС, до сих пор остаются недостаточно раскрытыми. Одновременно с расширением спектра изучаемых цитокинов при РС, в настоящее время активно развивается другое направление исследований. Его целью является уточнение роли отдельных цитокинов, отражающих активацию врожденного и приобретенного иммунного ответа в патогенезе заболевания, диагностическое и клиническое значение их определения, оценка влияния на их уровень различных инфекций, включая герпес-вирусы.

Патогенетическое значение цитокинов при РС неоднозначно. Наиболее хорошо изучены ИЛ1- β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, ИЛ-23, ФНО- α , ИНФ- γ с применением как униплексный, так и мультиплексных лабораторных технологий [5,13,14,39,80,103,79,147]. Значение исследования других цитокинов, в частности ИЛ-31 и ИЛ-33, в патогенезе РС изучено недостаточно и представлено только данными из зарубежных источников [50,75,82,99,137,185].

В нашей работе у части больных с ремиттирующим типом течения РС (36 человек) впервые с использованием технологии мультиплексного анализа был исследован уровень 15-ти цитокинов, включая ИЛ-10, ИЛ-31 и ИЛ-33. В отдельных исследованиях отмечено влияние половых различий на их уровень. Barcutean L.I. и соавт. [57], обнаружили повышение ИЛ-31 и sCD40L у мужчин с РС. Alsahebhosoul F. и соавт. [82], выявили увеличение ИЛ-33 у женщин с РС, а другие авторы отмечают его повышение преимущественно в пожилом возрасте [135]. По данным Ad'hiah A.H. и соавт. [42], уровень ИЛ-33 в сыворотке не связан с полом и возрастом пациентов. Отмечено увеличение ИЛ-31 и sCD40L в ранние (до 5 лет) сроки болезни [82]. Подобную закономерность выявили и S. Maier и соавт. [136]. Они установили достоверные отрицательные корреляции между длительностью заболевания и значениями ИЛ-1 β , ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-23, ИЛ-31 и ИЛ-33. Нами не выявлено различий в концентрациях цитокинов между мужчинами и женщинами, также не обнаружено связи с длительностью болезни, возраст пациентов положительно коррелировал только со значениями ИЛ-6, ФНО- α и sCD40L.

4.12. Исследование цитокинов у больных РС и доноров

Нами проведено сравнение полученных данных со здоровым контролем, в периоды обострения и ремиссии РС. Был выявлен ряд различий в уровне цитокинов между больными РС и здоровыми лицами. У пациентов с РС, в сравнении с контрольной группой, было установлено достоверное повышение концентрации ИЛ-10 и ИЛ-33 ($p < 0,001$) и тенденция к повышению ИЛ-4 ($p > 0,05$). Увеличение ИЛ-4 и ИЛ-10 при РС, по сравнению с донорами, также отметили Лобзин С.В. и соавт. [21]. Однако, другие исследователи, напротив, зарегистрировали достоверно более низкие значения ИЛ-10 при клинически достоверном РС, в сравнении с контролем [20]. Лобзин С.В. и соавт. [21], выявили также увеличение при РС ИЛ-1, ИЛ-6 и ИНФ- γ , что отлично от результатов настоящего исследования. Так, значения ИЛ1- β , ИЛ-17F, ИЛ-22, ИЛ-25 и ФНО- α при РС были достоверно ниже ($p < 0,001$), чем у доноров, а

уровни ИЛ-6, ИЛ-17А, ИЛ-21, ИЛ-31, ИНФ- γ и sCD40L не различались в сравниваемых группах.

Среди всех изученных нами цитокинов наиболее часто наблюдалась гиперпродукция ИЛ-33. Она встречалась у 20 (52,8%) больных. Повышенные значения ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-31 регистрировались значительно реже: соответственно в 2,8%, 5,6%, 5,6% и 13,8% случаев. Высокие значения ИЛ-33 достоверно ассоциировались с повышением концентрации ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21 и ИЛ-31, что может свидетельствовать о синергическом взаимодействии между провоспалительными цитокинами при РС.

4.13. Клиническое значение исследования цитокинов при РС

По данным литературы, во время обострения РС, как правило, повышены ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-23, ФНО- α , ИНФ- γ и снижены – ИЛ-4 и ИЛ-10 [29,80,103]. Однако, по данным, Якушиной Т.И. и соавт. [39], в эту фазу болезни имело место снижение ИЛ-17, а уровень ФНО- α и ИЛ-10 не отличался от контроля. Сурсякова Н.В. и соавт. [37], у пациентов с РРС в период ремиссии обнаружили достоверное снижение концентрации ИЛ-10. У наших больных при обострении концентрация ИЛ-10 значимо выше, чем в ремиссию, также достоверно чаще наблюдались гиперпродукция ИЛ-31 и повышение ИЛ-33 вместе с другими (ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-31) цитокинами. Выявлены также положительные ассоциации между обострением заболевания и высокими значениями ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-31 и сочетанной гиперпродукцией ИЛ-33.

Логистическая оценка зависимости наличия обострения РС от концентрации цитокинов установила высокую достоверную диагностическую значимость определения ИЛ-10 (AUC=0,815; $p=0,001$), при низкой диагностической чувствительности (57,1%) и высокой диагностической специфичности (98,8%). Напротив, исследование концентрации ИЛ-31 при высокой достоверной диагностической значимости (AUC=0,815; $p=0,02$) имело высокую диагностическую чувствительность (100,0%), но низкую диагностическую специфичность (37,9%). Нами было оценено влияние

гендерных различий, гиперпродукции ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-31 и ИЛ-33 на вероятность возникновения обострения болезни. Пол пациентов не играл роли при его развитии. Среди изучаемых цитокинов значимые ассоциации были выявлены только для ИЛ-31 и ИЛ-33. Так, при высоких значениях ИЛ-31 достоверно увеличивалась вероятность развития обострения РС (ОШ 10,13 (95% CI), от 1,27 до 80,61, ($p=0,02$), особенно при сочетанном повышении с ИЛ-33, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21 (ОШ 18,00 (95% CI) от 2,26 до 143,31, $p=0,006$),

В экспериментальных исследованиях установлено, что повышение уровня выработки противовоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками крови, таких как ИЛ-4, ИЛ-10, как правило, отмечается в стадию ремиссии заболевания [116]. Однако, по мнению других авторов, это повышение не имеет статистически значимых отличий по сравнению со здоровым контролем [151,159]. Huang, W.X. и соавт. [110], обнаружили увеличение уровня экспрессии ИЛ-10 на моноцитах у больных со стабильным РС. По данным Головкина В.И. [7], продукция противовоспалительного цитокина ИЛ-10 была повышена у 43,75% больных РС в стадию обострения и лишь у 8,33% в ремиссию. В нашей работе мы не выявили гиперпродукции ИЛ-10 при обострении РС, но медиана его концентрации была достоверно выше, чем в ремиссию.

По мнению отдельных исследователей, при РС снижение или повышение ИЛ-10 на фоне увеличения провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ) отражает цитокиновый дисбаланс [21], а также свидетельствуют об истощении регуляторных возможностей иммунной системы при прогрессировании демиелинизирующего процесса [20].

4.14. Цитокины и герпес-вирусная инфекция при РС

Как отмечалось выше, при анализе клинических признаков группы больных с реактивацией ПГВИ нами был выявлен ряд характерных для нее особенностей, который заключался в более раннем возрасте дебюта заболевания и наличии частых обострений. Другой задачей нашего

исследования была оценка влияния герпетической инфекции на уровень цитокинов у пациентов с РС.

У наших больных РС с клиническими проявлениями ПГВИ, чем без них, были достоверно выше значения ИЛ-1 β , ИЛ-23 и ИЛ-33, отмечено также преобладание продукции и ИЛ-4. При этом повышение концентрации ИЛ-1 β и ИЛ-23 не регистрировалось нами ранее при анализе клинических особенностей группы пациентов с РС. При ПГВИ значимо чаще встречались высокие значения ИЛ-33, как изолированно, так и в сочетании с ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21 или ИЛ-31. При построении ROC-кривых между концентрацией исследуемых цитокинов и наличием клинических проявлений ПГВИ установлено, что наибольшее значение имеет исследование ИЛ-33 (AUC=0,742, чувствительность 83,3%; специфичность 56,8%; $p=0,004$), менее значимо определение ИЛ-23 (AUC=0,688; $p=0,039$), ИЛ-1 β (AUC=0,685, $p=0,04$) и ИЛ-25 (AUC=0,679; $p=0,045$). Более того, только изолированная гиперпродукция ИЛ-33 у больных РС имеет наибольшее диагностическое значение для оценки реактивации ПГВИ (AUC=0,722; чувствительность 77,8%; специфичность 66,7%; $p=0,004$). Вместе с тем, каждый из этих показателей обладает низкой или умеренной чувствительностью и специфичностью.

Кроме ИЛ-33, приемлимую диагностическую способность теста в отношении ПГВИ – площадь под кривой, чувствительность и специфичность демонстрирует исследование ИЛ-10 (AUC=0,668; чувствительность 81,1%; специфичность 77,8%; $p=0,085$), не являясь, однако, статистически значимым. Это, возможно, связано с небольшим числом обследованных нами пациентов.

Для определения связи между персистенцией герпесвирусов и показателями цитокинового статуса, в патогенезе развития демиелинизации, был проведен корреляционный анализ. Наши данные свидетельствуют о наличии значимых умеренных корреляционных связей между концентрацией ИЛ-1 β и частыми (более 1 раза в год) проявлениями *Herpes labialis*, повторными эпизодами опоясывающего герпеса во взрослом возрасте.

Значения ИЛ-10 были связаны с активностью и наличием обострений иммуновоспалительного процесса, а также с частыми (более 1 раза в год) проявлениями *Herpes labialis*. Уровни ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-22 и ИЛ-23 достоверно коррелировали с повторными эпизодами ВВЗ во взрослом возрасте, а концентрация ИЛ-25 и ИЛ-33 с частыми проявлениями *Herpes labialis*.

Нами также были оценено влияние гендерных различий, гиперпродукции ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-31 и ИЛ-33 на развитие клинических проявлений реактивации ПГВИ при РС. Пол пациентов не играл роли для реактивации ПГВИ. Среди изучаемых цитокинов только гиперпродукция ИЛ-33 увеличивала вероятность развития клинических проявлений реактивации ПГВИ (ОШ: 7,00; 95% ДИ, от 1,59 до 30,80, $p=0,01$).

Полученные нами данные, по-видимому, могут иметь важное значение в качестве дополнительных лабораторных маркеров оценки течения болезни, прогнозирования развития обострений и реактивации ПГВИ.

4.15. Участие ИЛ-10, ИЛ-17 и ИЛ-23 в патогенезе РС

Результаты настоящего исследования позволяют обсуждать особое участие цитокинов в патогенезе РС, ассоциированного с вирусами герпеса. Возможно, они являются отражением их биологических функций. Так, ИЛ-10 обладая мощным противовоспалительным эффектом, влияет на врожденный и приобретенный иммунный ответ. Под его воздействием происходит снижение выработки ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-23 и ФНО α , он также обладает нейропротективным действием [123]. Традиционно повышение концентрации ИЛ-10 при РС связывают с развитием ремиссии заболевания, на фоне подавления продукции ИЛ-17, ИЛ-23 и ИЛ-25 [103]. По нашим данным, при обострении РРС одновременно может наблюдаться увеличение ИЛ-10 и провоспалительных цитокинов.

Эти отличия могут быть обусловлены применением нами для определения цитокинов технологии мультиплексного анализа, которая в отличии от наиболее распространенных униплексных методик, применяемых

ранее, позволяет одновременно определять комплекс молекул, а не отдельные показатели. Например, при использовании техники мультиплексного анализа у пациентов РРС в стадии ремиссии обнаружено как увеличение ИЛ-10, так и повышение ИЛ-17 и ИЛ-23 [136]

С другой стороны, избыточный синтез ИЛ-10 наблюдается при вирусных инфекциях, что имеет особенное значение при РС. В активную фазу воспаления его выработка направлена на ограничение нежелательных для организма последствий, возникающих при чрезмерной активации механизмов врожденного иммунитета в ответ на патоген [173]. Тем не менее, в процессе эволюции вирусы разработали механизмы, использующие иммунорегуляторную функцию ИЛ-10 для уклонения от иммунной системы хозяина, способствующие их собственному выживанию.

В активную фазу воспаления противовирусные CD4 и CD8 Т-клетки становятся основными источниками ИЛ-10 [208], который, однако, подавляя функцию Th1-клеток, уменьшает их способность к представлению антигена. Повышенный синтез ИЛ-10 в условиях длительного воздействия антигена может истощить резервы противовирусных Т-клеток и переключить их фенотип в преимущественно ИЛ-10-продуцирующие клетки, которые неспособны активироваться при повторном представлении антигена [173].

Кроме того, ВЭБ кодирует синтез белка, который является гомологом человеческого ИЛ-10 (вирусный гомолог ИЛ-10 (вэБИЛ-10)), а также синтез клетками обычного ИЛ-10 (кИЛ-10) [180]. Учитывая наличие у всех больных РС серологических маркеров перенесенной инфекции ВЭБ, возможно, что эти механизмы вовлечены в продукцию ИЛ-10 и в нашем случае.

Известно, что ИЛ-17 является одним из ключевых цитокинов в патогенезе РС [103]. Он играет важную роль и в иммунном ответе на вирусные инфекции [43]. ИЛ-23 также вовлечен в патогенез как РС [137], так и ВПГ [70].

4.16. Участие ИЛ-31 и ИЛ-33 в патогенезе РС

ИЛ-31 и его рецептор принимают важное участие в регуляции нейровоспаления. У пациентов с РРС выявлены высокие, по сравнению с донорами, значения ИЛ-31 в сыворотке крови, которые снижались во время ремиссии заболевания [82,136]. У наших больных гиперпродукция ИЛ-31 также наблюдалась в фазу обострения заболевания, но не была связана с реактивацией ПГВИ.

ИЛ-33, член семейства ИЛ-1, которое включает ИЛ-1 β и ИЛ-18, играет важную роль в иммунопатогенезе различных заболеваний, включая РС [85]. У больных РРС, по сравнению с контролем, обнаружено достоверное увеличение уровня ИЛ-33 в сыворотке крови [75,185]. ИЛ-33 усиливает проникновение в ЦНС иммунных клеток из кровотока и активацию резидентных иммунных клеток [85], принимает также участие в повреждении и нарушении репарации миелина.

Однако, патогенетическое участие ИЛ-33 в нейровоспалении и нейродегенерации при РС неоднозначно. Обсуждаются и его нейропротекторные эффекты. По данным Mado H. и соавт. [135], плазменные уровни ИЛ-33 повышены у пациентов с легкой формой РРС, а его концентрация в плазме крови отрицательно коррелирует с количеством Т2-гиперинтенсивных поражений на МРТ. Увеличение ИЛ-17А и ИЛ-33 в сыворотке крови пациентов с РС не связано с EDSS [48]. При ЭАЭ высокие уровни циркулирующего ИЛ-33 рассматриваются в качестве механизма самоограничения хронического воспаления [113]. Введение рекомбинантного ИЛ-33 мышам с ЭАЭ после начала заболевания переключает иммунный ответ активированных макрофагов с провоспалительного (Th1, Th17), на противовоспалительный – Th2-зависимый. Недостаточные эффекты низкой концентрации ИЛ-33 могут быть компенсированы выработкой других цитокинов, таких как ИЛ-1.

ИЛ-33 также участвует во врожденном иммунном ответе на повреждение тканей, возникающим при инфекциях. Он в основном

высвобождается из клеток в виде биологически активной полноразмерной молекулы в процессе некроза или некроптоза, но не апоптоза клеток [62]. Явления некроптоза обнаружены при РС [154], некроз и некроптоз клеток характерны и для инфекции ВПГ [201]. По-видимому, эти механизмы имеют универсальное значение и также важны для предотвращения развития генерализованного энцефалита на фоне герпетической инфекции, что подтверждается увеличением уровня ИЛ-1 β и ИЛ-33 в группе пациентов РС с реактивацией ПГВИ.

Во многих случаях совместное повышение ИЛ-33 и ИЛ-31 коррелирует с выраженностью признаков воспаления [85]. Полагают, что ИЛ-33, секретируемый вследствие повреждения клеток, способствует ИЛ-4-зависимому высвобождению ИЛ-31 Th-2 клетками [100]. Эти данные, возможно, объясняют выявленную нами ассоциацию ИЛ-33 и ИЛ-31 при обострении РС, а также совместную продукцию ИЛ-33 и ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-23 в группе пациентов с реактивацией ПГВИ. Существует тонкий баланс между прямым повреждением (некрозом) клеток при инфекции ВПГ и иммунным ответом на нее. При рецидивах инфекции избыточная продукция цитокинов может приводить не только к ограничению распространения вируса, но и активировать механизмы некроптоза клеток с нарушением функции органов, что особенно важно для ЦНС, где условия для регенерации тканей снижены [43,59].

Отражением этих процессов, по-видимому, является обнаруженное нами увеличение концентрации ИЛ-33 преимущественно при реактивации ПГВИ. Возможно, что α -герпес-вирусы, ВПГ-1,2, ВВЗ в большинстве случаев следует рассматривать не в качестве этиологической причины РС, а, скорее, как фактор, способствующий чрезмерной активации иммунной системы у генетически предрасположенных лиц, что играет решающую роль в прогрессировании демиелинизирующих заболеваний. Такие процессы, как молекулярная мимикрия, регуляция эндогенных ретровирусов или нарушение ремиелинизации, могут быть опосредованы данным патогеном [59], а частые

рецидивы этой инфекции создают условия для прогрессирования нейродегенерации и переходу течения РС в ВПРС.

Наши данные согласуются с мнением других исследователей о важной роли оси ИЛ-31/ИЛ33/ST2 в развитии РС, возможно, через ее участие в процессах демиелинизации в ЦНС, в отличие от защитной противовоспалительной функции вводимого рекомбинантного ИЛ-33 [85,99,190]. Кроме того, они расширяют наши представления об участии герпетических инфекций в иммуновоспалительных реакциях и процессах демиелинизации или нарушения ремиелинизации, характерных для РС. Дальнейшее изучение особенностей функционирования систем ИЛ-10, ИЛ-31 и ИЛ-33/ST2, являющихся важным связующим звеном между иммунными клетками, нервной системой и эпителиальными тканями, в условиях вирусной нагрузки герпесвирусами будет иметь решающее значение для развития новых подходов к терапии РС [190].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представляется целесообразным у больных с частыми эпизодами реактивации ПГВИ, проводить исследование крови на IgM и IgG к ВЭБ, ВПГ 1,2 типов, ВВЗ методом ИФА не только в период обострений, но и на этапе первичной диагностики, для оценки неблагоприятных влияний на характер течения рассеянного склероза и оптимизации терапии данного заболевания.

Результаты настоящей работы свидетельствуют о важном участии ИЛ-10, ИЛ-31 и ИЛ-33 в патогенезе РС, но их роль неоднозначна. Мы полагаем, что повышение ИЛ-10 при РС и при обострении в большей мере обусловлено реализацией его биологической роли в воспалении при инфекции ВЭБ. Напротив, совместное увеличение ИЛ-1 β , ИЛ-23 и особенно ИЛ-33 при реактивации ПГВИ, по-видимому, обусловлено ВПГ и ВВЗ.

Повышение концентрации провоспалительных цитокинов, связанное с ПГВИ, по-видимому, отражает один из патогенетических механизмов влияния

герпес-вирусной инфекции на течение РС, способствуя обострениям хронического аутоиммунного воспаления и прогрессированию заболевания. Детальное исследование цитокинового статуса может способствовать раскрытию патогенетических механизмов неблагоприятного влияния ПГВИ на течение РС.

Высокая частота встречаемости герпес-вирусных инфекций в популяции, диктует необходимость проведения дальнейших исследований в реальной клинической практике для оценки роли герпес-вирусов в развитии НЯ при иммуномодулирующей терапии РС в различных регионах РФ.

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, варицела-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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бойко, А. Н. Вопросы современной терминологии при рассеянном склерозе / А. Н. Бойко, М. Р. Гусева, Н. В. Хачанова, Е.И. Гусев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. Спецвыпуски. – 2018. Т.118, № 8-2. С.121-127.
2. Бойко, А. Н., Гусев Е. И. Современные алгоритмы диагностики и лечения рассеянного склероза, основанные на индивидуальной оценке состояния пациента / А. Н. Бойко, Е. И. Гусев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2017. – Т.117, № 2-2. С.92-106.
3. Бойко, А. Н. Новые направления иммунокоррекции при рассеянном склерозе / А. Н. Бойко, Н. В. Хачанова, М. В. Мельников [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т.120, № 2. С.103-109.
4. Бойко, А. Н. Эпидемиология и этиология рассеянного склероза/ А. Н. Бойко, Н. Ф. Смирнова, С.Н. Золотова, Е.И. Гусев // Consilium Medicum.- 2008.- Т. 10, № 7.- С. 5-8.
5. Воробьева, А. А. Биомаркеры рассеянного склероза (обзор и собственные данные) / А. А. Воробьева, М. В. Иванова, В. В. Фоминых [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2013. – Т.113, № 10-2. С.23-31.
6. Всемирная организация здравоохранения. Вирус простого герпеса, по состоянию на 5 апреля 2023 г. Доступно по адресу онлайн: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>
7. Головкин, В. И. Рассеянный склероз в формате 3D / В.И. Головкин. – СПб.: Человек, 2014. – 178 с.
8. Гончарова, З. А. Клинико-эпидемиологические особенности рассеянного склероза в Республике Ингушетия / З. А. Гончарова, Р. М. Ужахов, В. А. Мегерян // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2022. – Т. 3, №3. С.76-84.

9. Гончарова, З. А. Клинико-иммунологические особенности рассеянного склероза на фоне реактивации персистирующей герпесвирусной инфекции / З. А. Гончарова, Р. А. Беловолова, В. А. Мегерян // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2018. – Т.14, №1. – С.126–132.

10. Дубоносова, Е. Ю. Распространенность цитомегаловирусной инфекции среди подростков в Российской Федерации: результаты одномоментного популяционного анализа серопревалентности / Е. Ю. Дубоносова, Л.С. Намазова-Баранова, Е. А. Вишнева [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2021. – Т.18, №6. – С.451–459.

11. Ешмолов, С. Н. Поражения нервной системы при герпесвирусных инфекциях / С. Н. Ешмолов, Е. Г. Климовицкая, М. Н. Кузьмина, И. Г. Ситников // Детские инфекции. 2022. – Т.21, №4. С.15-20.

12. Железникова, Г. Ф. Герпес-вирусы и рассеянный склероз /Г.Ф. Железникова, Н. В. Скрипченко, Г. П. Иванова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т.116, №9. С.133-143.

13. Железникова, Г. Ф. Цитокины адаптивного иммунитета в патогенезе рассеянного склероза / Г. Ф. Железникова, Н. В. Скрипченко, Л. А. Алексеева, Е. Ю. Скрипченко// Российский иммунологический журнал. – 2017. – Т.11, №1.- С.13-25.

14. Железникова, Г. Ф. Иммунный ответ на герпесвирусы и рассеянный склероз / Г. Ф. Железникова, Н. В. Скрипченко, Л. А. Алексеева, Е. Ю. Скрипченко // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т.13(22), №4. – С.1331-1336.

15. Железникова, Г. Ф. Цитокины и герпесвирусы при рассеянном склерозе у детей / Г. Ф. Железникова, Н. В. Скрипченко, Г. П. Иванова // Инфекция и иммунитет. - 2015. - Т. 5, № 4. - С. 349-358.

16. Завалишин, И. А. Хронические нейроинфекции, 2 издание/ И. А. Завалишин, Н. Н. Спирин, А. Н. Бойко, С. С. Никитин/ М.: Геотар-медиа, 2017- 592 с.

17. Завалишин, И. А. Аутоиммунные заболевания в неврологии / Под ред. И.А. Завалишина, М. А. Пирадова, А. Н. Бойко [и др.] // Клиническое руководство. - Т. 1. - М.: РООИ «Здоровье человека», 2014. - 400 с.: ил.

18. Касаткин, Д. С., Спирин Н. Н. Прогнозирование безопасности терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС) / Д. С. Касаткин, Н. Н. Спирин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. - 2015. - Т.115, № 8-2. С.59-59.

19. Коробко, Д. С. Долгосрочная терапия рассеянного склероза интерфероном бета-1b. Результаты ретроспективного открытого наблюдательного исследования / Д. С. Коробко, М. А. Барабанова, К. З. Бахтиярова [и др.] Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. - 2022. - Т.122, №7-2. - С.96-103.

20. Кула, И. И. Клинико-иммунологические сопоставления в дебюте демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11 / Кула Ирина Ивановна. - Санкт-Петербург, 2017. - 24 с.

21. Лобзин, С. В. Роль системы комплемента и цитокинов в ранней диагностике рассеянного склероза / С. В. Лобзин, Н. Б. Серебряная, А. М. Ищенко [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. - 2015. - Том 7, № 2. - С. 40-44.

22. Лобзин, С. В. Ассоциированный рассеянный склероз / С.В. Лобзин, В.И. Головкин, Л.А. Семенова [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. - 2014. - Т. 6, № 2. - С. 120-123.

23. Лобзин, С. В. Неврологические варианты дебюта демиелинизирующего заболевания и их связь с герпесвирусными инфекциями / С. В. Лобзин, Н. Б. Серебряная, И. И. Кула [и др.] // Сборник тезисов Конгресса с международным участием «Давиденковские чтения». - СПб, 2017. - С. 207-208

24. Макшаков, Г. С. Современные представления об интратекальном гуморальном иммунном ответе и диагностическое значение выявления олигоклональных иммуноглобулинов при рассеянном склерозе/ Г. С. Макшаков, С. В. Лапин, Е. П. Евдошенко// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2016. – Т.116, № 2. – С.14-20.

25. Марданлы, С. Г. Распространенность вирусов герпеса человека среди контингентов различного возраста / С. Г. Марданлы, В. А. Арсеньева, С. С. Марданлы, В. С. Ротанов //Журнал микробиологии. – 2019. – № 2. – С.50-55.

26. Марданлы, С. Г. Синхронная детекция серологических маркеров основных герпесвирусных инфекций человека / С. Г. Марданлы, В.А. Арсеньева, С. С. Марданлы [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Т.63, №1. – С.35-40.

27. Мегерян, В. А. Клинико-иммунологические особенности больных с различными фенотипами рассеянного склероза: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11 / Мегерян Виктор Александрович. - Ростов-на-Дону, 2018. - 24 с.

28. Недоспасов, С. А., Купраша Д. В. Иммунология по Ярилину: учебник / Под ред. С. А. Недоспасова, Д. В. Купраша. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. — 808 с.: ил.

29. Оспельникова, Т. П. Мониторинг цитокинов у больных рассеянным склерозом в процессе лечения препаратом IFN β -1a /Т. П. Оспельникова, О. В. Морозова, Е. И. Исаева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2015. – Т.115, № 8-2. – С.71-71.

30. Попова, Т. Е. Герпес-вирус-ассоциированные поражения центральной и периферической нервной системы: два клинических случая / Т. Е. Попова, Н. А. Шнайдер, М. М. Петрова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015 – Т.7, №2. – С.28–34.

31. Попова, Е. В. Вирус Эпштейна–Барр в патогенезе рассеянного склероза (обзор)/ Е. В. Попова, А. Н. Бойко, Н. В. Хачанова, С.Н. Шаранова //

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т.114, № 2-2. – С.29–34.

32. Савенкова, М. С., Вашура Л. В. Герпес 6-го типа: эпидемиология, диагностика, клинические варианты течения / М. С. Савенкова, Л. В. Вашура // Эффективная фармакотерапия. 2017. – №23. – С.6-10.

33. Симонова, Е. В. Вирус герпеса человека 6-го типа: роль в поражении нервной системы / Е.В. Симонова, Ф. С. Харламова, В. Ф. Учайкин, И. М. Дроздова // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2016. – Т.95, №2. – С.172-177.

34. Скрипченко, Е. Ю. Герпесвирусы и биомаркеры при диссеминированном энцефаломиелите и рассеянном склерозе у детей /Е. Ю. Скрипченко, Г. Ф. Железникова, Л. А. Алексеева [и др.] //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т.121, №3. – С.138-145.

35. Соломай, Т. В. Особенности изменения показателей иммунного статуса лиц с активными и латентными формами герпесвирусных инфекций / Т. В. Соломай, Т. А. Семененко, Н. В. Каражас. [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2021. – №1. – С.46-63.

36. Спирин, Н. Н. Побочные эффекты терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС), по данным регистра рассеянного склероза Ярославской области/ Н. Н. Спирин, Д. С. Касаткин, И. О. Степанов [и др.] //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т.112, №8. – С.27-33.

37. Сурсякова, Н. В. Факторы, регулирующие активность В-лимфоцитов, как потенциальные биомаркеры рассеянного склероза / Н. В. Сурсякова, Т. В. Байдина, Е.М. Куклина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2019. – Т.119, №2-2. – С.24-27.

38. Шульженко А. Е. Герпетические инфекции — настоящее и будущее/ А. Е. Шульженко, Г. Х. Викулов, Т. В. Тутушкина// Трудный пациент. – 2003. – Т. 1, № 4. – С.6–15.

39. Якушина, Т. И. Дополнительные показатели для оценки эффективности терапии рассеянного склероза (предварительные данные) / Т. И. Якушина, В. Ю. Лиждвой, И. А. Василенко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2013. – Т.113, № 2-2. – С.61-65.
40. Abdelrahman, H.S. Epstein–Barr virus in multiple sclerosis / H. S. Abdelrahman, H. S. Selim, M. H. Hashish, L. I. Sultan // J. Egypt. Public Health Assoc. – 2014. – Vol. 89, №2. – P.90–95.
41. Ablashi, D. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses / D. Ablashi, H. Agut, R. Alvarez-Lafuente [et al.] // Arch Virol. – 2014. – Vol.159, №5. – P.863-870.
42. Ad'hiah, A. H., Salman E. D. Predictive Significance of Interleukins 17A and 33 in Risk of Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis / A. H. Ad'hiah, E. D. Salman Baghdad // Science J. – 2022. – P.1191-1200.
43. Aghbash, P. S. The role of Th17 cells in viral infections / P. S. Aghbash, N. Hemmat, J. S. Nahand [et al.] // Int Immunopharmacol. – 2021. – Vol.91. – P.107331.
44. Agostini, S. EBV and multiple sclerosis: expression of LMP2A in MS patients / S. Agostini, R. Mancuso, D. Caputo [et al.] // Front Neurosci. – 2024. – Vol.18. – P.1385233.
45. Alareeki, A. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 in Europe: systematic review, meta-analyses, and meta-regressions / A. Alareeki, A. M. M. Osman, M. N. Khandakji [et al.] // Lancet Reg Health Eur. – 2022. – Vol.25. – P.100558.
46. Alari-Pahissa E. Low cytomegalovirus seroprevalence in early multiple sclerosis: a case for the «hygiene hypothesis»? / E. Alari-Pahissa, A. Moreira, A. Zabazla [et al.] // Eur. J. Neurol. – 2018. – Vol. 25, № 7. – P.925–933.
47. Almohmeed, Y. H. Systematic review and meta-analysis of the sero-epidemiological association between Epstein Barr virus and multiple sclerosis / Y.

H. Almohmeed, A. Avenell, L. Aucott, M. A. Vickers // PLoS One. – 2013. – Vol.8, №4. – e.61110.

48. Al-Naseri, M. A. S. Genetic analysis of IL4 (rs2070874), IL17A (rs2275913), and IL33 (rs7044343) polymorphisms in Iraqi multiple sclerosis patients by using T-plex real-time PCR method. / M. A. S. Al-Naseri, E. D. Salman, A. H. Ad'hiah // Meta Gene. – 2022. – Vol. 31. – P.100986.

49. Alotaibi, S. Epstein-Barr Virus in Pediatric Multiple Sclerosis / S. Alotaibi // JAMA – 2004. – Vol.291, № 15. – P.1875-1879.

50. Alsahebfosoul, F. Interleukin-33 plasma levels in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis / F. Alsahebfosoul, I. Rahimmanesh, M. Shajarian [et al.] // BioMol Concepts. – 2017. – Vol.8, №1. – P.55–60.

51. Alvarez-Lafuente, R. Beta-interferon treatment reduces human herpesvirus-6 viral load in multiple sclerosis relapses but not in remission /R. Alvarez-Lafuente, V. De Las Heras, M. Bartolomé [et al.] // Eur Neurol. – 2004. – Vol.52, №2. – P.87-91.

52. Alvarez-Lafuente R. MHC2TA rs4774C and HHV-6A active replication in multiple sclerosis patients / R. Alvarez-Lafuente, A. Martinez, M. Garcia-Montojo [et al.] // Eur. J. Neurol. – 2010. – Vol.17, № 1. – P.129—135.

53. Arru, G. Multiple Sclerosis and HERV-W/MSRV: A Multicentric Study. / G. Arru, G. Mameli, V. Astone [et al.] // Int. J. Biomed. Sci. – 2007. – Vol.3, № 4. – P.292–297.

54. Ascherio, A. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis / A. Ascherio, M. Munch // Epidemiology. – 2000. – Vol. 11. – P. 220–224.

55. Attfield, K. E. The immunology of multiple sclerosis / K. E. Attfield, L. T. Jensen, M. Kaufmann [et al.] // Nat Rev Immunol. – 2022. – Vol.22. – P.734–750.

56. Badur, S. Epidemiology of varicella zoster virus and herpes zoster virus in Gulf cooperation council countries: A Review of the Literature / S. Badur, O. Ozudogru, M. Khalaf [et al.] // Infect Dis Ther. – 2023. – Vol.12, №1. – P.81-93.

57. Bărcuțean, L. I. Clinical and serological biomarkers of treatment's response in multiple sclerosis patients treated continuously with interferon β -1b for more than a decade / L. I. Bărcuțean, A. Romaniuc, S. Maier [et al.] // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. – 2018. – Vol.17, №10. – P.780-792.

58. Behzad-Behbahani, A. Human herpesvirus-6 viral load and antibody titer in serum samples of patients with multiple sclerosis / A. Behzad-Behbahani, M. H. Mikaeili, M. Entezam [et al.] // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* – 2011. – Vol.44, № 4. – P.247–251.

59. Bello-Morales, R. The role of herpes simplex virus type 1 infection in demyelination of the central nervous system / R. Bello-Morales, S. Andreu, J. A. López-Guerrero // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol.21, №14. – P.5026.

60. Bello-Morales, R. HSV-1 and endogenous retroviruses as risk factors in demyelination / R. Bello-Morales, S. Andreu, I. Ripa, J. A. López-Guerrero // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol.22. – P.5738.

61. Bellucci, G. The value of Interferon b in multiple sclerosis and novel opportunities for its anti-viral activity: a narrative literature review / G. Bellucci, A. Albanese, C. Rizzi [et al.] // *Front. Immunol.* – 2023. – Vol.14. – P.1161849.

62. Bertheloot, D. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death / D. Bertheloot, E. Latz, B. S. Franklin // *Cell Mol Immunol.* – 2021. – Vol. 18. – P.1106–1121.

63. Bjornevik, K. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis / K. Bjornevik, M. Cortese, B. C. Healy [et al.] // *Science*. – 2022. – Vol.375, № 6578. – P.296-301.

64. Bjornevik, K. Epstein-Barr virus as a leading cause of multiple sclerosis: mechanisms and implications / K. Bjornevik, C. Münz, J. I. Cohen, A. Ascherio // *Nat Rev Neurol.* – 2023. – Vol.19, №3. – P.160-171.

65. Bjørnevik, K. Negative interaction between smoking and EBV in the risk of multiple sclerosis: The EnvIMS study / K. Bjørnevik, T. Riise, I. Bostrom, [et al.] // *Mult. Scler. J.* – 2017. – Vol. 23, № 7. – P.1018–1024.

66. Bose, A. Evaluating the clinical utility of Epstein-Barr virus antibodies as biomarkers in multiple sclerosis: a systematic review / A. Bose, F. Khalighinejad, D. C. Hoaglin, C. C. Hemond // *Mult Scler Relat Disord.* – 2024. – Vol.84. – P.105410.

67. Boukhvalova, M. S. Herpes simplex virus 1 induces brain inflammation and multifocal demyelination in the cotton rat *sigmodon hispidus* / M. S. Boukhvalova, E. Mortensen, A. Mbaye [et al.] // *J Virol.* 2019. – Vol.94, №1. – e.01161-19.

68. Bray, P. F. Epstein-Barr virus infection and antibody synthesis in patients with multiple sclerosis. / P. F. Bray, L. C. Bloomer, V. C. Salmon [et al.] // *Arch. Neurol.* – 1983. – Vol.40, № 7. – P.406–408.

69. Brecht, I. Intrathecal, polyspecific antiviral immune response in oligoclonal band negative multiple sclerosis. / I. Brecht, B. Weissbrich, J. Braun [et al.] // *PLoS One* – 2012. – Vol.7, № 7. – e.40431.

70. Broberg, E. K. Herpes simplex virus type 1 infection induces upregulation of interleukin-23 (p19) mRNA expression in trigeminal ganglia of BALB/c mice / E. K. Broberg, N. Setälä, J. P. Erälinna [et al.] // *J Interferon Cytokine Res.* – 2004. – Vol.22. – P.641-651.

71. Burgoon, M. P. Varicella zoster virus is not a disease-relevant antigen in multiple sclerosis. / M. P. Burgoon, R. J. Cohrs, J. L. Bennett [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2009. – Vol.65, №4. – P.474–479.

72. Cannon, M. J. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. / M. J. Cannon, D. S. Schmid, T. B. Hyde // *Rev. Med. Virol.* – 2010. – Vol.20, № 4. – P.202–213.

73. Cermelli, C. High frequency of human herpesvirus 6 DNA in multiple sclerosis plaques Isolated by Laser Microdissection / C. Cermelli, R. Berti, S. S. Soldan [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2003. – Vol.187, № 9. – P.1377–1387.

74. Chaabane, S. Herpes simplex virus type 1 epidemiology in the Middle East and North Africa: systematic review, meta-analyses, and meta-regressions / S.

Chaabane, M. Harfouche, H. Chemaitelly [et al.] // Sci Rep. – 2019. – Vol.9, № 1. – P.1136.

75. Christophi, G. P. Interleukin-33 upregulation in peripheral leukocytes and CNS of multiple sclerosis patients / G. P. Christophi, R. C. Gruber, M. Panos [et al.] // Clin Immunol. – 2012. – Vol.142, №3. – P.308-319.

76. Cocuzza, C. E. Quantitative detection of Epstein-Barr virus DNA in cerebrospinal fluid and blood samples of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. / C. E. Cocuzza, F. Piazza, R. Musumeci [et al.] // PLoS One – 2014. – Vol.9, № 4. – e.94497.

77. Comabella, M. Increased cytomegalovirus immune responses at disease onset are protective in the long-term prognosis of patients with multiple sclerosis / M. Comabella, M. Tintore, A. Sao Avilés [et al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2023. – Vol.94, №3. – P.173-180.

78. Cusick, M. F. Multiple sclerosis: Autoimmunity and viruses / M. F. Cusick, J. E. Libbey, R. S. Fujinami // Curr. Opin. Rheumatol. – 2013. – Vol.25, № 4. – P.496–501.

79. D'Ambrosio, A. Peripheral blood biomarkers in multiple sclerosis / A. D'Ambrosio, S. Pontecorvo, T. Colasanti [et al.] // Autoimmun. Rev. – 2015. – Vol.14. – P.1097–1110.

80. D'Angelo, C. Profiling of Canonical and Non-Traditional Cytokine Levels in Interferon- β -Treated Relapsing–Remitting-Multiple Sclerosis Patients / C. D'Angelo, M. Reale, E. Costantini [et al.] // Front. Immunol. – 2018. – Vol.9. – P.1240.

81. Dargham, S. R. Herpes simplex virus type 2 Seroprevalence among different national populations of Middle East and North African men / S. R. Dargham, G. K. Nasrallah, E. S. AlAbsi [et al.] // Sex Transm Dis. – 2018. Vol.45, № 7. – P.482–487.

82. de J Guerrero-García, J. Decreased serum levels of sCD40L and IL-31 correlate in treated patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis / J. de J

Guerrero-García, A. E. Rojas-Mayorquín, Y. Valle [et al.] // Immunobiology. – 2018. – Vol.223. – P.135–141.

83. De Jager, P.L. Integrating risk factors: HLA-DRB1*1501 and Epstein-Barr virus in multiple sclerosis / P.L. De Jager, K.C. Simon, K.L. Munger [et al.] // Neurology – 2008. – Vol.70, №13. – P.1113–1118.

84. DeLorenze, G. N. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: evidence of association from a prospective study with long-term follow-up. / G. N. DeLorenze, K. L. Munger, E. T. Lennette [et al.] // Arch Neurol. – 2006. – Vol.63. – P.839-844.

85. Di Salvo, E. IL-33/IL-31 axis: a potential inflammatory pathway / E. Di Salvo, E. Ventura-Spagnolo, M. Casciaro [et al.] // Mediator.Inflammat. – 2018. – P.3858032.

86. Dominguez-Mozo, M. I. MHC2TA mRNA levels and human herpesvirus 6 in multiple sclerosis patients treated with interferon beta along two-year follow-up / M. I. Dominguez-Mozo, M. Garcia-Montojo, V. De Las Heras [et al.] // BMC Neurol. – 2012. – Vol.12. – P.107.

87. Donati, D. Viral infections and multiple sclerosis / D. Donati // Drug Discov Today Dis Models. – 2020. – Vol.32. – P.27-33.

88. Douville, R. N., Nath A. Human endogenous retroviruses and the nervous system/ R. N. Douville, A. Nath // Handb. Clin. Neurol. – 2014. – Vol.123. – P.465–485.

89. Duarte, L. F. Asymptomatic herpes simplex virus type 1 infection causes an earlier onset and more severe experimental autoimmune encephalomyelitis / L. F. Duarte, M. J. Altamirano-Lagos, J. H. Tabares-Guevara [et al.] // Front Immunol. – 2021. – Vol.12. – P.635257.

90. Duarte, L. F. Herpes Simplex Virus Type 1 Infection of the Central Nervous System: Insights Into Proposed Interrelationships With Neurodegenerative Disorders / L. F. Duarte, M. A. Farias, D. M. A´lvarez, [et al.] // Front Cell Neurosci. – 2019. – Vol.13. P.46.

91. Engdahl, E. Increased serological response against human herpesvirus 6A is associated with risk for multiple sclerosis/ E. Engdahl, R. Gustafsson, J. Huang [et al.] // *Front Immunol.* – 2019. – Vol.10. – P.2715.

92. Farrell, R. A. Humoral immune response to EBV in multiple sclerosis is associated with disease activity on MRI / R. A. Farrell, D. Antony, G. R. Wall [et al.] // *Neurology.* – 2009. – Vol.73, №1. – P.32-38.

93. Feki, S. The intrathecal polyspecific antiviral immune response (MRZ reaction): A potential cerebrospinal fluid marker for multiple sclerosis diagnosis. / S. Feki, S. Gargouri, S. Mejdoub [et al.] // *J. Neuroimmunol.* – 2018. – Vol. 321 – P.66–71.

94. Fernández-Menéndez, S. Epstein–Barr virus and multiple sclerosis. From evidence to therapeutic strategies / S. Fernández-Menéndez, M. Fernández-Morán, I. Fernández-Vega [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2016. – Vol.361. – P.213–219.

95. Ferrante, P. Molecular evidences for a role of HSV-1 in multiple sclerosis clinical acute attack / P. Ferrante, R. Mancuso, E. Pagani [et al.] // *J. Neurovirol.* – 2000. – Vol.6, Suppl. 2. – S.109-114.

96. Fierz, W. Multiple sclerosis: an example of pathogenic viral interaction? / W. Fierz // *Virol J.* – 2017. – Vol.14, №1. – P.42.

97. Firouzi-Amandi, A. Comprehensive investigations relationship between viral infections and multiple sclerosis pathogenesis / A. Firouzi-Amandi, D. Pahlevan, M. Eslami [et al.] // *Curr Microbiol.* – 2022. – Vol.80, №1. – P.15.

98. Franciotta, D. Broad screening for human herpesviridae DNA in multiple sclerosis cerebrospinal fluid and serum. / D. Franciotta, A. Bestetti, S. Sala [et al.] // *Acta Neurol. Belg.* – 2009. – Vol.109, № 4. – P.277–282.

99. Franzoi, A. E. A. Interleukin 31 and mast cells: a new piece in the puzzle of the pathophysiology of multiple sclerosis? / A. E. A. Franzoi, M. V. M. Gonçalves, O. Nascimento, J. Becker // *Int J Brain Disord Treat.* – 2018. – Vol.4. – P.026.

100. Furue, M. Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis / M. Furue, K. Yamamura, M. Kido-Nakahara [et al.] // *Allergy*. – 2018. – Vol.73, №1. – P.29–36.

101. Garcia-Montojo, M. Anti-human herpesvirus 6A/B IgG correlates with relapses and progression in multiple sclerosis / M. Garcia-Montojo, M. I. Dominguez-Mozo, A. Garcia-, I. Ortega-Maduen // *PLoS One* – 2014. – Vol.9, № 8. – P.1–8.

102. Garcia-Montojo, M. Human herpesvirus 6 and effectiveness of interferon beta 1b in multiple sclerosis patients / M. Garcia-Montojo, V. De Las Heras, M. Dominguez-Mozo [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2011. – Vol.18, № 8. – P.1027–1035.

103. Göbel, K. Cytokine signaling in multiple sclerosis: Lost in translation/ K. Göbel, T. Ruck, S. G. Meuth // *Mult. Scler. J.* – 2018. – Vol.24, №4. – P.432–439.

104. Goldacre, M. J. Multiple sclerosis after infectious mononucleosis: record linkage study / M. J. Goldacre // *J. Epidemiol. Community Heal.* – 2004. – Vol. 58, №12. – P.1032–1035.

105. Gopinath, D. A comprehensive overview of epidemiology, pathogenesis and the management of herpes labialis / D. Gopinath, K. H. Koe, M. K. Maharajan, S. Panda // *Viruses*. – 2023. – Vol.15, №1. – P.225.

106. Grut, V. Cytomegalovirus seropositivity is associated with reduced risk of multiple sclerosis-a presymptomatic case-control study/ V. Grut, M. Biström, J. Salzer [et al.] // *Eur J Neurol.* – 2021. – Vol.28, №9. – P.3072-3079.

107. Grut, V. Interactions between high Seroreactivity to human herpes virus 6A and Epstein-Barr virus in MS development: a presymptomatic case-control study/ V. Grut, M. Biström, J. Salzer [et al.] // *Ann Neurol.* – 2024. – Vol.96, №2. – P.302-305.

108. Handel, A. E. An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis /A. E. Handel, A. J. Williamson, G. Disanto [et al.] // *PLoS One* – 2010. – Vol. 5, № 9. – e.12496.

109. Hawkes, C.H. Seroprevalence of herpes simplex virus type 2 in multiple sclerosis / C. H. Hawkes, G. Giovannoni, G. Keir [et al.] // *Acta Neurol. Scand.* – 2006. – Vol.114, № 6. – P.363–367.

110. Huang, W. X. Cytokine analysis in multiple sclerosis by competitive RT—PCR: a decreased expression of IL-10 and an increased expression of TNF- α in chronic progression / W. X. Huang, P. Huang, H. Link, J. Hillert // *Mult. Scler.* – 1999. – Vol.5, N.5. – P.342–348.

111. Jakimovski, D. Interferon β for multiple sclerosis/ D. Jakimovski, C. Kolb, M. Ramanathan [et al.] // *Cold Spring Harb Perspect Med.* – 2018. – Vol.8, №11. – a.032003.

112. Jasirwan, C. Human herpesvirus - 6A gQ1 and gQ2 are critical for human CD46 usage / C. Jasirwan, Y. Furusawa, H. Tang [et al.] // *Microbiol. Immunol.* – 2014. – Vol.58, №1. – P.22-30.

113. Jiang, H. R. IL-33 attenuates EAE by suppressing IL-17 and IFN- γ production and inducing alternatively activated macrophages / H. R. Jiang, M. Milovanović, D. Allan [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 2012. – Vol.42. – P.1804–1814.

114. Johnson, B. H. Annual incidence rates of herpes zoster among an immunocompetent population in the United States / B. H. Johnson, L. Palmer, J. Gatwood [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2015. – Vol.15. – P.502.

115. Kakalacheva, K. Infectious mononucleosis triggers generation of IgG auto-antibodies against native myelin oligodendrocyte glycoprotein / K. Kakalacheva, S. Regenass, S. Wiesmayr [et al.] // *Viruses* – 2016. – Vol.8, № 2. – P.51.

116. Kallaur, A. P. Cytokine profile in relapsing-remitting multiple sclerosis patients and the association between progression and activity of the disease / A. P. Kallaur, S. R. Oliveira, A. N. Colado Simão [et al.] // *Mol Med Rep.* – 2013. – Vol.7, №3. – P.1010-1020.

117. Kang, J.-H. Increased risk of multiple sclerosis following herpes zoster: a nationwide, population-based study. / J.-H. Kang, J.-J. Sheu, S. Kao, H.-C. Lin // *J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol.204, № 2. – P.188–192.

118. Karampoor, S. Cytomegalovirus and varicella zoster virus seropositivity of Iranian patients with multiple sclerosis: A population-based study. / S. Karampoor, H. Zahednasab, S. Ramagopalan [et al.] // *J. Neuroimmunol.* – 2017. – Vol.309. – P.4–6.

119. Kucera, P. Seroepidemiology of simplex virus type 1 and 2 in pregnant women in Switzerland: an obstetric clinic based study/ P. Kucera, S. Gerber, P. MarquesVidal, P. R. Meylan // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2012. – Vol.160, №1. – P.13–17.

120. Kukowski, B. Subcutaneous interferon beta therapy in multiple sclerosis patients – characterization of injection site reactions and flu-like symptoms in a daily practice setting – results from the non-interventional study PERFECT/ B. Kukowski, K. Rehberg-Weber, K. Taipale [et al.] // *Patient Prefer Adherence.* – 2021. – Vol.15. – P.1091-1100.

121. Küry, P. Human endogenous retroviruses in neurological diseases / P. Küry, A. Nath, A. Créange [et al.] // *Trends Mol Med.* – 2018. – Vol.24. – P.379–394.

122. Kvistad, S. Antibodies to Epstein-Barr virus and MRI disease activity in multiple sclerosis. / S. Kvistad, K.M. Myhr, T. Holmoy, [et al.] // *Mult Scler.* – 2014. – Vol.20. – P.1833-1840.

123. Kwilasz, A. J. The therapeutic potential of interleukin-10 in neuroimmune diseases/ A. J. Kwilasz, P. M. Grace, P. Serbedzija [et al.] // *Neuropharmacology.* – 2015. – Vol.96. – P.55–69.

124. Landry, R. L., Embers M. E. The probable infectious origin of multiple sclerosis / R. L. Landry, M. E. Embers // *NeuroSci.* – 2023. – Vol.4. – P.211–234.

125. Langer-Gould, A. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and multiple sclerosis susceptibility: A multiethnic study. / A. Langer-Gould, J. Wu, R. Lucas [et al.] // *Neurology.* – 2017. – Vol.89, №13. – P.1330–1337.

126. Le Page, E. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a

randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial / E. Le Page, D. Veillard, D. A. Laplaud [et al.] // *Lancet*. – 2015. – Vol.386, №9997. – P.974-981.

127. Levin, L. I. Primary infection with Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. / L. I. Levin, K. L. Munger, E. J. O'Reilly [et al.] // *Ann Neurol*. – 2010. – Vol.67. – P.824-830.

128. Libbey, J. E. Molecular mimicry in multiple sclerosis. / J. E. Libbey, L. L. McCoy, R. S. Fujinami // *Int. Rev. Neurobiol*. – 2007. – Vol.79 – P.127–147.

129. Libbey, J. E. Role of pathogens in multiple sclerosis. / J. E. Libbey, M. F. Cusick, R. S. Fujinami // *Int. Rev. Immunol*. – 2014. – Vol.33, № 4. – P. 266–283.

130. Lundström, W., Gustafsson R. Human herpesvirus 6A is a risk factor for multiple sclerosis/ W. Lundström, R. Gustafsson // *Front Immunol*. 2022. – Vol.13. – P.840753.

131. Lünemann, J. D. Cytomegalovirus immune responses are associated with lower serum NfL and disability accumulation risk at multiple sclerosis onset / J. D. Lünemann, A. Sao Avilés, M. Tintoré [et al.] // *Mult Scler*. – 2024. Vol.30, №11-12. – P.1445-1454.

132. Lünemann, J. D. EBNA1-specific T cells from patients with multiple sclerosis cross react with myelin antigens and co-produce IFN- γ and IL-2 / J. D. Lünemann, I. Jelčić, S. Roberts [et al.] // *J. Exp. Med*. – 2008. – Vol.205, № 8. – P.1763–1773.

133. Lünemann, J. D. Elevated Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen-1 immune responses predict conversion to multiple sclerosis / J.D. Lünemann, M. Tintoré, B. Messmer [et al.] // *Ann. Neurol*. – 2010. – Vol.67, № 2. – P.159–169.

134. Lunemann, J. D. Epstein-Barr virus: Environmental trigger of multiple sclerosis? / J. D. Lunemann, T. Kamradt, R. Martin, C. Munz // *J. Virol*. – 2007. – Vol.81, №13. – P.6777–6784.

135. Mado, H. Plasma Interleukin-33 level in relapsing-remitting multiple sclerosis. Is it negatively correlated with central nervous system lesions in patients

with mild disability? / H. Mado, M. Adamczyk-Sowa, W. Bartman [et al.] // Clin Neurol Neurosurg. – 2021. – Vol.206. – P.106700.

136. Maier, S. A Interferon- β 1a, an immunomodulatory in relapsing remitting multiple sclerosis patients. The effect on pro-inflammatory cytokines / S. Maier, A. Motataianu, L. Barcutean [et al.] // Farmacia. – 2020. – Vol.68, №1. – P.65-75.

137. Maier, S. Clinical immunological correlations in patients with multiple sclerosis treated with natalizumab/ S. Maier, M. Simu, A. Hutanu [et al.] // Brain Sci. – 2020. – Vol.10, №11. – P. 802.

138. Mameli, G. Activation of MSRV-type endogenous retroviruses during infectious mononucleosis and Epstein-Barr virus latency: the missing link with multiple sclerosis? / G. Mameli, G. Madeddu, A. Mei [et al.] // PLoS One – 2013. – Vol.8, №11. – e.78474.

139. Mameli, G. Expression and activation by Epstein Barr virus of human endogenous retroviruses-W in blood cells and astrocytes: inference for multiple sclerosis. / G. Mameli, L. Poddighe, A. Mei [et al.] // PLoS One – 2012. – Vol.7, № 9. – e.44991.

140. Mancuso, R. Detection of viral DNA sequences in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis / R. Mancuso, A. Hernis, R. Cavarretta [et al.] // J. Med. Virol. – 2010. – Vol.82. – P.1051–1057.

141. Mancuso, R. Increased prevalence of varicella zoster virus DNA in cerebrospinal fluid from patients with multiple sclerosis / R. Mancuso, S. Delbue, E. Borghi [et al.] // J. Med. Virol. – 2007. – Vol.79, №2. – P.192—199.

142. Manouchehrinia, A. Prevalence of a history of prior varicella/herpes zoster infection in multiple sclerosis. / A. Manouchehrinia, R. Tanasescu, H. Kareem [et al.] // J. Neurovirol. – 2017. – Vol.23, № 6. – P.839–844.

143. Martínez, A. Environment–gene interaction in multiple sclerosis: Human herpesvirus 6 and MHC2TA / A. Martínez, R. Álvarez-Lafuente, A. Mas [et al.] // Hum. Immunol. – 2007. – Vol.68, № 8 – P.685–689.

144. Martínez-Rodríguez, J. E. Adaptive natural killer cell response to cytomegalovirus and disability progression in multiple sclerosis / J.E. Martínez-Rodríguez, A. Cobo-Calvo, L.M. Villar [et al.] // *Mult. Scler. J.* – 2015. – Vol.22, № 6. – P.741–752.

145. McCoy, L. Multiple sclerosis and virus induced immune responses: Autoimmunity can be primed by molecular mimicry and augmented by bystander activation / L. McCoy, I. Tsunoda, R. S. Fujinami // *Autoimmunity* – 2006. – Vol. 39, № 1 – P.9–19.

146. Meier, U-C. Cumulative roles for Epstein-Barr virus, human endogenous retroviruses, and human herpes virus-6 in driving an inflammatory cascade underlying MS pathogenesis / U-C. Meier, R. C. Cipian, A. Karimi [et al.] // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol.12. – P.757302.

147. Melamud, M. M. Multiplex analysis of serum cytokine profiles in systemic lupus erythematosus and Multiple Sclerosis / M. M. Melamud, E. A. Ermakov, A. S. Boiko [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23. – P.13829.

148. Najafi, S. Prevalence of herpes simplex virus infection in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A case-control study in the North of Iran / S. Najafi, M. Ghane, V. Poortahmasebi [et al.] // *Arch. Clin. Infect. Dis.* – 2016. – Vol.11, №3. – P.1–6.

149. Najafi, S. Prevalence of cytomegalovirus in patients with multiple sclerosis: A case-control study in northern Iran / S. Najafi, M. Ghane, V. Poortahmasebi [et al.] // *Jundishapur J. Microbiol.* – 2016. – Vol.9, № 7. – P.7–11.

150. Nasrallah, G. K. Estimating seroprevalence of herpes simplex virus type 1 among different Middle East and North African male populations residing in Qatar / G. K. Nasrallah, S. R Dargham., L.I. Mohammed, L. J. AbuRaddad // *J Med Virol.* – 2018. – Vol.90, №1. – P.184–190.

151. Navikas, V. Increased mRNA expression of IL-10 in mononuclear cells in multiple sclerosis and optic neuritis / V. Navikas, J. Link, W. Palasik, M. Soderstrom [et al.] // *Scand. J. Immunol.* – 1995. – Vol. 41, №.2. – P. 171–178.

152. Nielsen, T. Effects of infectious mononucleosis and HLA-DRB1*15 in multiple sclerosis / T. Nielsen, K. Rostgaard, J. Askling [et al.] // *Mult. Scler. J.* – 2009. – Vol.15, №4 – P.431–436.

153. Nora-Krukle, Z. Human herpesvirus 6 and 7 reactivation and disease activity in multiple sclerosis. / Z. Nora-Krukle, S. Chapenko, I. Logina [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2011. – Vol.47, №10. – P.527–531.

154. Ofengeim, D. Activation of necroptosis in multiple sclerosis / D. Ofengeim, Y. Ito, A. Najafov [et al.] // *Cell Rep.* – 2015. – Vol.10. – P.1836–1849

155. Ongradi, J. A pilot study on the antibodies to HHV-6 variants and HHV-7 in CSF of MS patients. / J. Ongradi, C. Rajda, C.L. Marodi [et al.] // *J. Neurovirol.* – 1999. – Vol.5, №5. – P.529–532.

156. Ordoñez, G. Brief presence of varicella-zoster viral DNA in mononuclear cells during relapses of multiple sclerosis / G. Ordoñez, B. Pineda, R. Garcia-Navarrete, J. Sotelo // *Arch. Neurol.* – 2004. – Vol.61, №4. – P.529–532.

157. Ortega-Madueño, I. Anti-human herpesvirus 6A/B IgG correlates with relapses and progression in multiple sclerosis / I. Ortega-Madueño, M. Garcia-Montojo, M. I. Dominguez-Mozo [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol.9, №8. – e.104836.

158. Otto, C. The fraction of varicella zoster virus-specific antibodies among all intrathecally-produced antibodies discriminates between patients with varicella zoster virus reactivation and multiple sclerosis. / C. Otto, J. Hofmann, C. Finke [et al.] // *Fluids Barriers CNS* – 2014. – Vol.11, № 1. – P.3.

159. Ozenci, V. Multiple sclerosis is associated with an imbalance between tumour necrosis factor- α (TNF- α) and IL-10-secreting blood cells that is corrected by interferon- β (IFN- β) treatment / V. Ozenci, M. Kouwenhoven, Y.M. Huang [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2000. – Vol.120, №1. – P.147–153.

160. Pakpoor, J. The risk of developing multiple sclerosis in individuals seronegative for Epstein-Barr virus: a meta-analysis / J. Pakpoor, G. Disanto, J.E. Gerber [et al.] // *Mult. Scler. J.* – 2013. – Vol.19, № 2. – P.162–166.

161. Peferoen, L. A. N. Epstein Barr virus is not a characteristic feature in the central nervous system in established multiple sclerosis / L. A. N. Peferoen, F. Lamers, L. N. R. Lodder [et al.] // *Brain* – 2010. – Vol.133, №5. – e.137.

162. Pembrey, L. Seroprevalence of cytomegalovirus, Epstein Barr virus and varicella zoster virus among pregnant women in Bradford: a cohort study / L. Pembrey, P. Raynor, P. Griffiths [et al.] // *PloS One*. – 2013. Vol.8, №11. – e.81881.

163. Pender, M. P. Decreased T cell reactivity to Epstein-Barr virus infected lymphoblastoid cell lines in multiple sclerosis / M.P. Pender, P.A. Csurhes, A. Lenarczyk [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* – 2009. – Vol.80, №5. – P.498–505.

164. Pender, M. P. Infection of autoreactive B lymphocytes with EBV, causing chronic autoimmune diseases. / M. P. Pender // *Trends Immunol.* – 2003. – Vol.24, №11. – P.584–588.

165. Perron, H. Endogenous retroviral genes, Herpesviruses and gender in Multiple Sclerosis / H. Perron, C. Bernard, J. B. Bertrand [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2009. – Vol. 286. – P.65–72.

166. Perron, H. Human endogenous retrovirus (HERV)-W ENV and GAG proteins: Physiological expression in human brain and pathophysiological modulation in multiple sclerosis lesions / H. Perron, H. Lazarini, F. Ruprecht [et al.] // *J. Neurovirol.* – 2005. – Vol.11, №1. – P.23–33.

167. Petersen, T. Effects of interferon-beta therapy on elements in the antiviral immune response towards the human herpesviruses EBV, HSV, and VZV, and to the human endogenous retroviruses HERV-H and HERV-W in multiple sclerosis / T. Petersen, A. Møller-Larsen, S. Ellermann-Eriksen [et al.] // *J Neuroimmunol.* – 2012. – Vol.249, №1-2. – P.105-108.

168. Pietropaolo, V. Detection of human herpesviruses and polyomaviruses DNA in a group of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. / V. Pietropaolo, D. Fioriti, M. Mischitelli [et al.] // *New Microbiol.* – 2005. – Vol.28, №3. – P.199–203.

169. Politou, M. Seroprevalence of HHV6 and HHV8 among blood donors in Greece / M. Politou, D. Koutras, G. Kaparos [et al.] // *Viol J.* – 2014. – Vol.11. – P.153.

170. Ramroodi, N. Evaluation of reactive Epstein–Barr Virus (EBV) in Iranian patient with different subtypes of multiple sclerosis (MS) / N. Ramroodi, A. A. Niazi, N. Sanadgol [et al.] // *Brazilian J. Infect. Dis.* – 2013. – Vol.17, №2. – P.156–163.

171. Ramroodi, N. Monitoring of active human herpes virus 6 infection in Iranian patients with different subtypes of multiple sclerosis. / N. Ramroodi, N. Sanadgol, Z. Ganjali [et al.] // *J. Pathog.* – 2013. – Vol.2013. – P. 194932.

172. Robinson, W. H., Steinman L. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis / W. H. Robinson, L. Steinman // *Science.* – 2022. – Vol.375, №6578. – P.264-265.

173. Rojas, J. M. IL-10: A multifunctional cytokine in viral infections / J. M. Rojas, M. Avia, V. Martín, N. Sevilla // *J Immunol Res.* – 2017. – Vol.2017. – P.6104054.

174. Rommer, P. S. Immunological aspects of approved MS therapeutics / P. S. Rommer, R. Milo, M. H. Han [et al.] // *Front Immunol.* – 2019. – Vol.11, №10. – P.1564.

175. Ruprecht, K. Regulation of human endogenous retrovirus W protein expression by herpes simplex virus type 1: implications for multiple sclerosis. / K. Ruprecht, K. Obojes, V. Wengel [et al.] // *J. Neurovirol.* – 2006. – Vol.12, №1. – P.65–71.

176. Salazar, A. M. Viral and immune mechanisms of demyelination. / A. M. Salazar, C. J. Gibbs, D. C. Gajdusek // *Bull. Soc. Belge Ophtalmol.* – 1983. – Vol.208, Pt.1. – P.113–120.

177. Sanadgol, N. Prevalence of cytomegalovirus infection and its role in total immunoglobulin pattern in Iranian patients with different subtypes of multiple sclerosis. / N. Sanadgol, N. Ramroodi, G.A. Ahmadi [et al.] // *New Microbiol.* – 2011. – Vol.34, №3. – P.263–274.

178. Sanders, V. J. Herpes simplex virus in postmortem multiple sclerosis brain tissue / V. J. Sanders, A. E. Waddell, S. L. Felisan [et al.] // Arch. Neurol. – 1996. – Vol.53, №2. – P.125–133.

179. Sargsyan, S. A. Absence of Epstein-Barr virus in the brain and CSF of patients with multiple sclerosis. / S. A. Sargsyan, A. J. Shearer, A. M. Ritchie [et al.] // Neurology – 2010. – Vol.74, №14. – P.1127–1135.

180. Schönrich, G. Epstein-Barr virus, interleukin-10 and multiple sclerosis: A me'nage à trois / G. Schönrich, M. O. Abdelaziz, M. J. Raftery // Front. Immunol. – 2022. – Vol.13. – P.1028972.

181. Serafini, B. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain / B. Serafini, B. Rosicarelli, D. Franciotta [et al.] // J. Exp. Med. – 2007. – Vol.204, №12. – P.2899–2912.

182. Simon, K.C. Combined effects of smoking, anti-EBNA antibodies, and HLA-DRB1*1501 on multiple sclerosis risk / K. C. Simon, I. A. F. van der Mei, K. L. Munger [et al.] // Neurology – 2010. – Vol.74, №17. – P.1365–1371.

183. Simpson, S. J. Anti-HHV-6 IgG titer significantly predicts subsequent relapse risk in multiple sclerosis. / S. J. Simpson, B. Taylor, D. E. Dwyer [et al.] // Mult. Scler. – 2012. – Vol.18, №6 – P.799–806.

184. Soldan, S. S. Lieberman P. M. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis / S. S. Soldan, P. M. Lieberman // Nat Rev Microbiol. – 2023. – Vol.21, №1. – P.51–64.

185. Sosvorova, L. The comparison of selected cerebrospinal fluid and serum cytokine levels in patients with multiple sclerosis and normal pressure hydrocephalus/ L. Sosvorova, R. Kanceva, J. Vcelak [et al.] // Neuro Endocrinol Lett. – 2015. – Vol.36, №6. – P.564–571.

186. Sotelo, J. The participation of varicella zoster virus in relapses of multiple sclerosis. / J. Sotelo, G. Ordonez, B. Pineda, J. Flores // Clin. Neurol. Neurosurg. – 2014. – Vol.119. – P.44–48.

187. Sotelo, J. Varicella-zoster virus in cerebrospinal fluid at relapses of multiple sclerosis. / J. Sotelo, A. Martinez-Palomo, G. Ordonez, B. Pineda // *Ann. Neurol.* – 2008. – Vol.63, №3 – P.303–311.

188. Steininger, C. Relative seroprevalence of human herpes viruses in patients with chronic lymphocytic leukaemia / C. Steininger, L.Z. Rassenti, K. Vanura [et al.] // *Eur J Clin. Invest.* – 2009. – Vol.39, №6. – P.497–506.

189. Strautins, K. Combining HLA-DR risk alleles and anti-Epstein-Barr virus antibody profiles to stratify multiple sclerosis risk / K. Strautins, M. Tschochner, I. James [et al.] // *Mult. Scler. J.* – 2014. – Vol.20, №3. – P.286–294.

190. Sun, Y. Therapeutic opportunities of interleukin-33 in the central nervous system / Y. Sun, Y. Wen, L. Wang [et al.] // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol.12. – P.654626.

191. Sundaresan, B. The role of viral infections in the onset of autoimmune diseases / B. Sundaresan, F. Shirafkan, K. Ripperger, K. Rattay // *Viruses.* – 2023. – Vol.15, №3. – P.782.

192. Sundqvist, E. Cytomegalovirus seropositivity is negatively associated with multiple sclerosis. / E. Sundqvist, T. Bergstrom, H. Daialhosein [et al.] // *Mult. Scler.* – 2014. – Vol.20, №2 – P.165–173.

193. Sundqvist, E. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: interaction with HLA / E. Sundqvist, P. Sundström, M. Lindén [et al.] // *Genes Immun.* – 2012. – Vol.13, № 1. – P.14–20.

194. Taus, C. Absence of HHV-6 and HHV-7 in cerebrospinal fluid in relapsing-remitting multiple sclerosis. / C. Taus, E. Pucci, E. Cartechini [et al.] // *Acta Neurol. Scand.* – 2000. – Vol.101, №4. – P.224–228.

195. Tengvall, K. Molecular mimicry between Anoctamin 2 and Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 associates with multiple sclerosis risk. / K. Tengvall, J. Huang, C. Hellström [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2019. – Vol.116, №34. – P. 16955-16960.

196. Thacker, E.L. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: A meta-analysis / E. L. Thacker, F. Mirzaei, A. Ascherio // *Ann. Neurol.* – 2006. – Vol.59, №3. – P.499–503.

197. Thomas, O. G. Heightened Epstein-Barr virus immunity and potential cross-reactivities in multiple sclerosis / O. G. Thomas, T. A. Haigh, D. Croom-Carter [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2024. – Vol.20, №6. – e.1012177.

198. Tuon, F. F. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, cytomegalovirus and Epstein Barr virus in 578 tissue donors in Brazil. / F. F. Tuon, L. C. Wollmann, D. Pegoraro [et al.] // *J Infect Public Health.* – 2019. – Vol.12, №2. – P.289–291.

199. Tzartos, J. S. Association of innate immune activation with latent Epstein-Barr virus in active MS lesions / J. S. Tzartos, G. Khan, A. Vossenkamper [et al.] // *Neurology* – 2012. – Vol.78, №1. – P.15–23.

200. Vanheusden, M. Cytomegalovirus: a culprit or protector in multiple sclerosis? / M. Vanheusden, P. Stinissen, B. A. 't Hart, N. Hellings // *Trends Mol. Med.* – 2015. – Vol.21, №1. – P.16–23.

201. Verzosa, A. L. Herpes simplex virus 1 infection of neuronal and nonneuronal cells elicits specific innate immune responses and immune evasion mechanisms / A. L. Verzosa, L. A. McGeever, S. J. Bhark [et al.] // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol.12. – P.644664.

202. Waubant, E. Common viruses associated with lower pediatric multiple sclerosis risk. / E. Waubant, E. M. Mowry, L. Krupp [et al.] // *Neurology* – 2011. – Vol.76, №23. – P.1989–1995.

203. Weinberg, J. M. Herpes zoster: epidemiology, natural history, and common complications. / J. M. Weinberg // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2007. – Vol.57, Suppl.6. – S.130-135.

204. Willis, S. N. Epstein–Barr virus infection is not a characteristic feature of multiple sclerosis brain / S. N. Willis, C. Stadelmann, S. J. Rodig [et al.] // *Brain* – 2009. – Vol.132, №12. – P.3318–3328.

205. Winkelmann, A. Disease-modifying therapies and infectious risks in multiple sclerosis / A. Winkelmann, M. Loebermann, E. C. Reisinger [et al.] // *Nat Rev Neurol.* – 2016. – Vol.12, №4. – P.217-233.

206. Wucherpfennig, K. W., Strominger J. L. Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. / K. W. Wucherpfennig, J. L. Strominger // *Cell.* – 1995. – Vol.80, №5. – P.695–705.

207. Xu, L. Positive association of herpes simplex virus-IgG with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis / L. Xu, L. J. Zhang, L. Yang [et al.] // *Mult Scler Relat Disord.* – 2021. – Vol.47. – P.102633.

208. Zhang, L. Type I IFN promotes IL-10 production from T cells to suppress Th17 cells and Th17-associated autoimmune inflammation / L. Zhang, S. Yuan, G. Cheng, B. Guo // *PLoS One.* – 2011. – Vol.6, №12. – P. 1-11.

209. Zhao, J. Herpes simplex virus and pattern recognition receptors: an arms race / J. Zhao, C. Qin, Y. Liu [et al.] // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol.11. – P.613799.

210. Zhu, G. Chickenpox and multiple sclerosis: A Mendelian randomization study / G. Zhu, S. Zhou, Y. Xu [et al.] // *J Med Virol.* – 2023. – Vol.95, №1. – e.28315.

211. Zivadinov, R. Epstein-Barr virus is associated with grey matter atrophy in multiple sclerosis / R. Zivadinov, M. Zorzon, B. Weinstock-Guttman [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2009. – Vol.80, №6. – P.620-625.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Опросник

Ф.И.О.: _____

Дата заполнения: _____

Пожалуйста, отметьте один правильный ответ в каждом разделе, поставив крестик напротив наиболее подходящего для Вас утверждения:

	Вопрос	Да	Нет
1	Бывают ли у Вас пузырьковые высыпания («простуда») на губах? Сколько раз в год? _____		
2	Бывали ли у Вас пузырьковые высыпания на половых органах?		
3	Болели ли Вы ранее опоясывающим лишаем (сильные боли между ребер + пузырьковые высыпания)?		
4	Болели ли вы ветрянкой в детском или взрослом возрасте? (нужное подчеркнуть)		
5	Испытываете ли Вы постоянную боль в конечностях/ туловище?		
6	Часто ли Вы болеете простудными заболеваниями (ОРВИ, грипп)?		
7	Бывают ли у Вас обострения после перенесенной вирусной инфекции?		
8	Бывает ли у Вас необъяснимое повышение температуры тела?		
9	Делали ли Вы прививки во взрослом возрасте? Если да, то какие? _____		
10	Испытываете ли Вы в настоящий момент эмоциональный стресс?		
11	Страдаете ли Вы хроническими воспалительными заболеваниями? (нужное подчеркнуть): - хр. тонзиллит - хр. пиелонефрит - хр. синусит - другие (указать) _____		

Приложение 2.

Шкала оценки тяжести состояния больных (Expanded Disability Status Scale, EDSS)

EDSS	Связь со шкалами FS
по всем шкалам FS=0	
1.0 - только микросимптомы (пирамидные знаки или снижение вибрационной чувствительности)	одна из шкал FS=1
1.5 - только микросимптомы	более чем одна шкала по FS=1
2.0- небольшая слабость, слабо выраженные нарушения походки, сенсорные или глазодвигательные нарушения, амбулаторный больной	одна шкала FS=2, по другим 0 или 1
2.5 - небольшая слабость, слабо выраженные нарушения походки, сенсорные или глазодвигательные нарушения, амбулаторный больной	две шкалы FS=2, по другим 0 или 1
3.0 - умеренно выраженная слабость или монопарез, атаксия, либо их комбинация, больной амбулаторный	одна шкала FS=3 или по 3-4 шкалам FS=2
3.5 - умеренно выраженная слабость или монопарез, атаксия, либо их комбинация, остается амбулаторным	одна FS=3 и одна-две FS=2, или две шкалы FS=3, или пять FS=2
4.0 - относительно выраженная слабость, до 12 часов в день может находиться в вертикальном положении, остается амбулаторным, больной себя обслуживает, может пройти без помощи и отдыха 500 м	одна FS=4 остальные 0 или 1, или менее тяжелые комбинации
4.5 - требуется минимальная помощь, может работать полный день, пройти без помощи и отдыха 300м	одна FS=4, в остальных – более тяжелые комбинации, чем в EDSS=4.0
5.0 - может пройти без помощи и отдыха 200 м, работать полный день трудно	одна FS=5 остальные 0 или 1, или другие комбинации тяжелее чем в EDSS=4.5
5.5 - может пройти без помощи и отдыха 100 м, не может работать полный день	учитывается только вид поддержки и дистанция ходьбы
6.0 - непостоянная или односторонняя поддержка при ходьбе для ходьбы на расстояние 100 м	
6.5 - постоянная поддержка с 2-х сторон для ходьбы на 20 м без отдыха	
7.0 - не может пройти 5 м с помощью, только в кресле-коляске, но сам передвигается в ней весь день	
7.5 - не может ходить, нужна помощь при передвижении в кресле-коляске, не может быть в ней весь день	
8.0 - ограничен кроватью или креслом, себя обслуживает с помощью рук	
8.5 - ограничен кроватью или креслом, самообслуживание возможно частично за счет относительно сохранной функции рук	

9.0 – пациент прикован к постели, требует постороннего ухода, может глотать и говорить	
9.5 – полностью беспомощен, нарушены речь и глотание	
10.0 – смерть от РС	

Примечание. Оценка способности к ходьбе

Для определения EDSS требуется измерение дистанции ходьбы.

Если пациент ходит самостоятельно, без поддержки, то дается задание пройти 500 метров, если это возможно.

EDSS менее 4,0 – зависит только от баллов FS, пациент проходит более 500 метров без поддержки

EDSS 4,0–4,5–5,0 – зависит от баллов FS и дистанции ходьбы.

EDSS 5,5–8,0 – зависит только от вида необходимой поддержки и дистанции ходьбы, потребности в инвалидном кресле

Баллы 6,0 и 6,5 определяются на основании одно- или двусторонней поддержки при ходьбе, и на основании дистанции ходьбы. В первую очередь учитывается характер поддержки (с одной стороны или с двух), дистанция ходьбы играет второстепенную роль.

Если пациент проходит значительно больше 100 метров (> 120 метров) с двумя тростями, костылями или с ходунками (= двусторонняя поддержка), то EDSS = 6.0

Если пациент проходит с двусторонней поддержкой 10-120 метров, то EDSS=6.5

Если пациент проходит с одной тростью, костылем более 50 метров - EDSS=6.0

Не может пройти с одной тростью, костылем более 50 метров - EDSS=6.5

Если для ходьбы требуется помощь другого человека – это приравнивается к двусторонней поддержке

Применение ортеза для стопы, без использования трости или другого устройства, не считается односторонней поддержкой

Балл EDSS не может быть меньше, чем максимальный балл FS (за исключением неконвертированных оценок зрения и тазовых функций)

Приложение 3.

Шкала оценки функциональных систем по Куртцке

Группа	Классификация в зависимости от степени нарушения функций														
Поражение зрительного нерва	0 – нет изменений 1 – бледность диска ЗН "маленькая" скотома (о ней пациент не знает = отрицательная) острота зрения (с коррекцией) худшего глаза меньше 1,0, но лучше, чем 0,67 2 – худший глаз с "большой" скотомой (пациент жалуется на наличие скотомы) острота зрения (с коррекцией) худшего глаза 0,67-0,34 3 – худший глаз с "большой" скотомой умеренное сужение полей зрения (= пациент замечает сужение полей зрения, но гемианопсия неполная) острота зрения худшего глаза (с коррекцией) 0,33-0,2 4 – худший глаз с выраженным сужением полей зрения (= полная гомонимная гемианопсия) острота зрения худшего глаза (с коррекцией) 0,2-0,1 изменения, соответствующие 3 баллам, но острота зрения лучшего глаза 0,3 и меньше 5 – острота зрения худшего глаза (с коррекцией) меньше 0,1 изменения, соответствующие 4 баллам, но острота зрения лучшего глаза 0,3 и меньше 6 – изменения, соответствующие 5 баллам, но острота зрения лучшего глаза 0,3 и меньше При определении балла EDSS производится конвертирование балла Зрительных Нарушений: <table><tr><td>Имеющийся балл</td><td>6</td><td>5</td><td>4</td><td>3</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>Балл для расчета EDSS (конвертированный)</td><td>4</td><td>3</td><td>3</td><td>2</td><td>2</td><td>1</td></tr></table>	Имеющийся балл	6	5	4	3	2	1	Балл для расчета EDSS (конвертированный)	4	3	3	2	2	1
Имеющийся балл	6	5	4	3	2	1									
Балл для расчета EDSS (конвертированный)	4	3	3	2	2	1									
Нарушениях других черепных нервов	• движения глаз • нистагм • nn. V, VII, VIII • дизартрия • дисфагия • другие бульбарные нарушения 0 – нет изменений 1 - симптомы без нарушений функций легкие нарушения, выявляемые при неврологическом осмотре, у пациента жалоб нет нистагм в крайних отведениях симптомы нарушения функции со стороны тройничного, лицевого нервов 2 – легкие нарушения – у пациента есть жалобы на нарушение функции, есть негрубая патология при неврологическом осмотре ▪ умеренно выраженный нистагм (= постоянный нистагм при отведении глаз по горизонтали или вертикали на 30 градусов, отсутствие нистагма при взгляде прямо) ▪ легкое нарушение движений глаз, пациент жалуется на двоение														

	▪ парез какой-либо одной наружной мышцы глаза, у пациента жалоб нет ▪ снижение чувствительности на лице, пациент жалуется на онемение ▪ пациент жалуется на асимметрию лица, она заметна при осмотре ▪ пациент жалуется на нечеткость речи, дизартрия заметна при беседе ▪ трудности при проглатывании жидкости 3 – умеренные нарушения • выраженный нистагм ▪ постоянный нистагм при взгляде прямо ▪ крупноразмашистый нистагм в любом направлении, снижающий остроту зрения ▪ полная межъядерная офтальмоплегия с постоянным нистагмом при отведении глаза ▪ осциллопия (ощущение покачивания перед глазами окружающего пространства) • умеренное нарушение движений глаз ▪ парез какой-либо одной наружной мышцы глаза, у пациента есть жалобы на двоение ▪ паралич взора в одном направлении • снижена поверхностная чувствительность на лице с одной стороны • тригеминальная невралгия (хотя бы один приступ за последние 24 часа) • парез половины лица (слабость круговой мышцы глаза, на ночь требуется повязка на глаз; слабость круговой мышцы рта со слюнотечением) • снижение слуха (не слышит несколько слов при проверке различения шепотной речи) • дизартрия заметна при беседе, речь пациента трудно понять • трудности при глотании жидкой и твердой пищи 4 – выраженные нарушения • паралич взора в одном или более направлениях • полная потеря чувствительности на лице с одной или обеих сторон • паралич мышц лица с одной или обеих сторон (есть лагофтальм, вытекание жидкой пищи изо рта) • не слышит шепотную речь • речь неразборчива пациента из-за дизартрии • постоянные трудности при глотании, может глотать только кашицеобразную пищу 5 - невозможность глотать или говорить
Симптомы поражения пирамидного пути	0 – нет изменений 1 - патологические пирамидные рефлексы без снижения силы 2 – легкие нарушения • пациент жалуется на утомляемость • нарушение выполнения функциональных проб (проба Барре для рук и для ног, 10 прыжков на одной ноге) • снижение силы до 4 баллов в одной-двух мышечных группах 3 – легкий или умеренный пара- или гемипарез: ▪ снижение силы до 4 баллов в трех мышечных группах и более

	▪ снижение силы в одной-двух группах до 3 баллов • глубокий монопарез (снижение силы в одной группе мышц до 2 баллов) 4 - глубокий пара- или гемипарез (снижение силы до 2 баллов в двух конечностях) • умеренный тетрапарез (снижение силы до 3 баллов в трех или четырех конечностях) • моноплегия (снижение силы до 0-1 баллов в одной конечности) 5 – параплегия • гемиплегия • глубокий тетрапарез (сила 2 балла и меньше в трех или четырех конечностях) 6 – тетраплегия (сила 0-1 балл в руках и ногах)
Нарушение координации	0 – нет изменений 1 - неврологические симптомы без нарушения функции, 2 – легкая атаксия • пошатывание в позе Ромберга и в положении сидя при закрытых глазах • тремор и неловкость заметны, немного затрудняют движения • ходьба по одной линии затруднена 3 - умеренная атаксия • неустойчив в позе Ромберга при закрытых глазах, • покачивание сидя при открытых глазах • тремор и неловкость значительно затрудняют движения • атаксия при обычной ходьбе • требуется поддержка при ходьбе 4 – выраженная атаксия • не может сидеть без поддержки • выполнение координаторных проб затруднено в трех-четырех конечностях • неустойчив в позе Ромберга при открытых глазах 5 - координированные движения невозможны из-за атаксии отдельно отмечается, если у пациента есть снижение силы до 3 баллов, влияющее на выполнение координаторных проб
Нарушение чувствительности	0 – нет изменений 1 – легкие нарушения • в одной или двух конечностях ▪ вибрационная – ощущает вибрацию больше 10 секунд, но хуже, чем врач (снижение до 5/8 – 7/8 по градуированному камертону) ▪ снижение температурной чувствительности ▪ снижение двумерно-пространственного чувства ▪ легкое снижение мышечно-суставного чувства (1-2 неверных ответа при проверке в дистальных суставах) 2 – в одной или двух конечностях ▪ легкое нарушение поверхностной чувствительности (пациент ощущает снижение чувствительности, но различает "острое-тупое") ▪ умеренное нарушение вибрационной (ощущает вибрацию 2-10 секунд; 1/8-4/8 по градуированному камертону)

	• в трех-четырех конечностях ▪ легкое снижение вибрационной или двумерно-пространственного ч. или температурной ч. 3 – в одной-двух конечностях ▪ плохо различает "острое-тупое" ▪ много неверных ответов при проверке мышечно-суставного чувства, есть нарушения в проксимальных суставах ▪ потеря вибрационной ч. • в трех-четырех конечностях ▪ легкое нарушение поверхностной чувствительности (пациент ощущает снижение чувствительности, но различает "острое-тупое") ▪ много неверных ответов при проверке мышечно-суставного чувства, есть нарушения в проксимальных суставах ▪ умеренное нарушение вибрационной (ощущает вибрацию 2-10 секунд; 1/8-4/8 по градуированному камертону) 4 – в одной-двух конечностях ▪ не различает "острое-тупое" ▪ потеря мышечно-суставного чувства • в трех-четырех конечностях ▪ плохо различает "острое-тупое" ▪ потеря мышечно-суставного чувства 5 – в одной-двух конечностях ▪ утрата всех видов чувствительности в одной-двух конечностях • в трех-четырех конечностях ▪ плохо различает "острое-тупое" ▪ потеря мышечно-суставного чувства 6 – утрата всех видов чувствительности во всех конечностях и на туловище
Нарушение функций тазовых органов	0 – нет изменений 1 - незначительные нарушения мочеиспускания (императивные позывы, задержки мочеиспускания, запоры, не влияющие на повседневный распорядок жизни) 2 - умеренно выраженные задержки • частые инфекции мочевых путей • частые императивные позывы • эпизоды недержания не более 1 раза в неделю, вынуждена пользоваться прокладками 3 - частые эпизоды недержания мочи (от нескольких раз в неделю до одного и более в день) • пользуется памперсами или мочеприемником • иногда требуется самокатетеризация • для опорожнения кишечника требуется клизма 4 - необходимость в постоянной катетеризации и постоянных дополнительных мероприятий для опорожнения кишечника 5 – потеря контроля за функцией мочевого пузыря или кишечника, требуется постоянный катетер 6 - полное недержание мочи и кала

Приложение 4.

Опросник для определения побочных эффектов терапии ПИТРС

Опросник для определения побочных эффектов терапии ПИТРС

Фамилия И.О. _____ Дата заполнения _____

Препарат _____

Используете ли Вы инъектор (инъектор)? ☐ да ☐ нет

Обычное время введения препарата

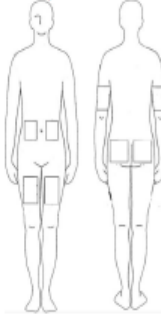
00.00	04.00	08.00	12.00	16.00	20.00
04.00	08.00	12.00	16.00	20.00	00.00

Обведите или впишите ответ, наиболее точно соответствующий Вашему состоянию

1. Реакции в месте инъекции

Боли при введении	нет	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
		легкая		умеренная		сильная		невыносимая			
Боли при прикосновении	нет	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
		легкая		умеренная		сильная		невыносимая			
Отек	нет	есть	<3 см		3-6 см		>6 см				
			часов		дней						
Уплотнения	нет	есть	<3 см		3-6 см		>6 см				
			часов		дней						
Покраснения	нет	есть	<3 см		3-6 см		>6 см				
			часов		дней						
Язвы в месте инъекций	нет	есть	<3 см		3-6 см		>6 см				
			терапевтическое		хирургическое						
Зуд	нет	Небольшой		Умеренный		Выраженный					
Ямки (липоатрофии)	нет	Небольшие		Умеренные		Выраженные					

Часте реакции возникают при инъекции в



2. Общие симптомы после введения препарата

Повышение температуры тела	нет	есть	37,0-37,4°C		37,5-37,9°C		38,0°C и выше	
			до 6 ч		6-12 ч		12-24 ч	
Ощущение озноба	нет	слабое		умеренное		сильное		
Заложенность носа	нет	легкая		умеренная		сильная		
Боли в суставах	нет	слабые		умеренные		сильные		
Боли в мышцах	нет	слабые		умеренные		сильные		
Потливость	нет	При умеренной нагрузке		При небольшой нагрузке		В покое		

Сонливость	нет	Только в расслабленном состоянии	Дремлю, учащенное дыхание	Засыпание при вступлении в действие
Усталость, разбитость	нет	Не мешает выполнять действия	Отказ от важных дел из-за усталости	Отказ от важных дел из-за усталости
Быстрая утомляемость	нет	Не мешает выполнять действия	Отдых нужен чаще обычного	Отдых нужен почти постоянно
Принимаете ли Вы для устранения симптомов какие-либо препараты?	нет	да	ибупрофен	парацетамол
			Небольшой зоблет	Хороший зоблет
Боли в сердце	нет	слабые		умеренные
Перебои в сердце	нет	легкие		умеренные
Чувство нехватки воздуха	нет	«пустое» дыхание		сдавление в груди
Тошнота	нет	умеренная		Ограничение пищи
Головные боли	нет	слабые		умеренные, переносимые
		лоб		висок
				темя
				затылок
Чувство страха	нет	легкое		умеренное
Спазмы в ногах	нет	легкие		умеренные
				выраженные

3. Общие симптомы в период использования препарата

Тоска, грусть	нет	Потеря интересов	Ощущение безнадежности	Идеи самоубийства
Раздражительность	нет	Чувство внутреннего напряжения	Вспыльчивость	Агрессивное поведение
Тревога	нет	Легкое беспокойство	Интенсивное беспокойство	Выраженное беспокойство
Нарушение засыпания	нет	до 30 мин	до 2 часов	Более 2 часов
Ночные пробуждения	нет	одно	два-три	более трех
Удовлетворенность сном	полная	умеренная	плохая	нет
Стул	реже	1 в 3 дня	1 в 2 дня	1 в день
		2 в день	3 в день	чаще
Менструальный цикл	норма	Изменен после начала приема	Нарушен по другим причинам	нет
Другое				
Как, в целом, Вы оцениваете переносимость терапии?	плохо	удовлетворительно	хорошо	отлично