

ГЕРПЕСВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ ЭПШТЕЙНА—БАРР У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Профессор Л.Р. ШОСТАКОВИЧ-КОРЕЦКАЯ,
профессор Л.А. ДЗЯК, доцент В.В. МАВРУТЕНКОВ

Днепропетровская государственная медицинская академия

На основании результатов клинических, серологических и молекулярно-генетических исследований показано, что у больных рассеянным склерозом уровень инфицированности вирусом Эпштейна—Барр не превышает популяционных показателей здорового населения, составляющего 90%. Высказано предположение, что указанный вирус является кофактором, обуславливающим иницирование демиелинизирующего процесса вследствие стимулирования синтеза аутоантител к нервной ткани.

Рассеянный склероз (РС) определяется как нейродегенеративное заболевание у генетически предрасположенных личностей, подвергшихся воздействию специфических условий окружающей среды [1, 2]. До настоящего времени широко обсуждается роль инфекционного фактора в этиопатогенезе заболевания, прежде всего вирусов из семейства *Herpesviridae* [3–8]. Пристальное внимание к герпес-вирусам обусловлено целым рядом обстоятельств: во-первых, тем, что они вызывают наиболее распространенные вирусные заболевания; во-вторых, выраженной нейротропностью инфекции; в-третьих, возможностью персистенции в организме, объясняющей «оппортунистический характер» данных возбудителей [9–11]. Одним из представителей указанного семейства является γ -герпес-вирус Эпштейна—Барр (ВЭБ), вызывающий в типичных случаях при первичном заражении инфекционный мононуклеоз (ИМ) [12, 13].

В данном сообщении представлены результаты изучения распространенности и клинических проявлений ВЭБ-инфекции у больных РС.

В течение 2001–2003 гг. было проведено серологическое и молекулярно-генетическое обследование 23 пациентов (14 женщин и 11 мужчин), страдающих РС. Пациенты были в возрасте от 17 до 36 лет, возрастная медиана (Me) в группе наблюдения составила 27 лет.

Диагноз РС был верифицирован на основании критериев С.М. Poser et al. [14], категории А и В по совокупности клиничко-анамнестических, томографических (магниторезонансная томография) и электрофизиологических (зрительные и слуховые вызванные потенциалы) исследований. По клиническому течению были выделены ремитирующий, вторично-прогрессирующий и первично-прогрессирующий варианты РС [15]. Атака (релапс) заболевания диагностировалась по общепринятым критериям: появление новых неврологических симптомов либо увеличение выраженности старых после стабильного состояния больного продолжительностью в один месяц с длительностью наличия новой или дополнительной симптоматики — более 24 ч [14]. Средняя продолжительность болезни составила 6 лет.

Верификация ВЭБ-инфекции основывалась на результатах ряда серологических исследований: выявлении гетерофильных антител (ГА) с помощью

метода Гоффа—Бауэра, являющегося одним из вариантов гетерофильного теста (ГТ) [12]; определении противовирусных антител методом твердофазного иммуноферментного анализа (ТИФА) к различным структурам вируса — «капсидному» (VCA-IgM), «раннему» (EA-IgG) и «ядерному» (EBNA-IgG) антигенам возбудителя, тест-системами производства «Вектор-Бест» (РФ, Новосибирск). Для определения ДНК ВЭБ в сыворотке крови применялся метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием праймеров производства «Амплисенс» или «ДНК-технология» (РФ, Москва).

Исследования, проведенные в последние годы, позволили уточнить своеобразие иммунных реакций, вызванных в ответ на внедрение вируса ВЭБ. Антителогенез иммунокомпетентного организма на ВЭБ-инфекцию характеризуется дискретностью гуморального иммунного ответа, позволяющей в какой-то мере определить стадию инфекционного процесса. Так, в сыворотке крови вначале появляются ГА, VCA-IgM и EA-IgG, причем последние могут отсутствовать в случае нетяжелого течения заболевания. ГА и VCA-IgM имеют короткий период циркуляции, составляющий в среднем около четырех недель, иногда затягивающийся до нескольких месяцев. Антитела к «раннему» антигену при адекватном иммунном ответе могут циркулировать до года. EBNA-IgG обычно появляются к 3–6 мес после инфицирования с последующим пожизненным персистенцированием в сыворотке крови. Поэтому антитела к «ядерному» антигену используются в качестве индикаторных маркеров при эпидемиологических исследованиях уровня инфицированности населения. В случае реактивации ВЭБ-инфекции в сыворотке крови могут опять появиться EA-IgG и даже VCA-IgM [12, 16]. При этом противовирусные антитела не обеспечивают ингибирования репликации вируса, что отражается в возможности одновременной циркуляции этих маркеров.

Данные, полученные нами при определении маркеров ВЭБ-инфекции, представлены в табл. 1.

Как видно из полученных данных, у 90% больных РС имелись EBNA-IgG, характерные для инфекционного процесса в стадии «пост-инфекции». Отмечено, что ни в одном случае «серопозитивные» пациенты не указывали на факт перенесенного ими в прошлом ИМ. Проведенные популяционные эпидемиологи-

Таблица 1

Результаты исследований на маркеры ВЭБ-инфекции у больных РС

| Маркеры ВЭБ-инфекции | ГА, n = 23 | VCA-IgM, n = 20 | EA-IgG, n = 20 | EBNA-IgG, n = 20 | ДНК ВЭБ, n = 16 |
|----------------------|---------------|--------------------|-------------------|---------------------|--------------------|
| Обнаружены | 1 (4,3%) | 4 (20%) | 6 (30%) | 18 (90%) | 7 (43,7%) |
| Не обнаружены | 22 (95,7%) | 16 (80%) | 14 (70%) | 2 (10%) | 9 (56,3%) |

ческие исследования свидетельствуют, что уровень инфицированности ВЭБ зависит от социально-экономических факторов, но в целом у взрослых лиц он колеблется от 70 до 90% [12]. Результаты наиболее репрезентативных национальных эпидемиологических обследований показывают, что у 94,2% людей старше 14 лет в крови обнаруживаются EBNA-IgG [17]. Таким образом, если учесть возрастную Me обследованных, хотя численность группы наблюдения невелика, уровень инфицированности ВЭБ у больных РС не отличается от ее уровня у основной популяции населения Украины.

Исходя из клинико-патогенетической значимости различных маркеров ВЭБ-инфекции, мы проанализировали «серологический профиль» и наличие вириемии у больных РС в зависимости от фазы болезни (табл. 2).

Таблица 2

Клинико-иммунологическая характеристика больных РС в зависимости от фазы болезни

| Показатели | Ремиссия, n=10 | Атака, n=13 |
|--------------------|----------------|-------------|
| ГТ * | 0 | 1 (7,7%) |
| VCA-Ig M | 1 (10%) | 3 (23,1%) |
| EA- Ig G | 2 (20%) | 3 (23,1%) |
| EBNA-Ig G | 8 (80%) | 11 (84,6%) |
| ДНК ВЭБ | 2 (20%) | 4 (30,8%) |
| Наличие клиники ИМ | Нет | Нет |

* ГТ в пробе Гоффа–Бауера считался положительным при реакции (+++) или (++++)

Как видно из данных таблицы, представляющих результаты сравнительного анализа, хотя статистически достоверных различий в изучаемых группах не было обнаружено, в стадии атаки чаще выявлялись острофазовые маркеры и ДНК ВЭБ. При этом наличие в сыворотке крови ГТ, VCA-IgM и/или EA-IgG, а также циркуляция ДНК вируса не сопровождалась появлением симптоматики, свойственной ИМ. В одном случае у пациентки при обострении процесса были обнаружены ГА и ДНК ВЭБ при отсутствии всех трех видов противовирусных антител. К сожалению, по не зависящим от нас обстоятельствам не удалось проследить дальнейшее течение болезни и динамику иммуновирологических показателей у данной женщины. Интересно отметить патофизиологию ГА, которая в определенной степени может объяснить возникновение данного иммунологического феномена у больных РС.

В 1920 г. Hanganutziu и Deicher независимо друг от друга обнаружили ГА в крови пациентов, получавших с лечебной целью гетерологичную сыворотку. В связи с этим ГА получили второе название – антитела Hanganutziu– Deicher (HD-ab). В дальнейших биохимических исследованиях было показано, что HD-ab распознают ганглиозиды и гликопротеины, содержащие N-гликолилинейраминовую кислоту, или так называемый HD-ag [18]. В результате последних научных изысканий [19] было доказано, что в процессе эволюции у человека произошла частичная делеция, а следовательно, супрессия гена, ответственного за синтез HD-ag. В случае возникновения ряда инфекционных (ИМ, сифилис, лепра), аутоиммунных (ревматоидный артрит) и опухолевых заболеваний по неясным пока причинам происходит дерепрессия гена, что приводит к синтезу HD-ag и появлению в сыворотке крови ГА или HD-ab.

Полученные результаты, основанные на сопоставлении выявленных эпифеноменов инфекционного процесса (спектра противовирусных антител и активности репликации патогена) с клинической симптоматикой, не позволяют полностью определить роль ВЭБ в возникновении и течении РС. В связи с этим важное значение приобретает оценка иммунного статуса, в частности диагностика аутоиммунных процессов. Как известно, мишенью ВЭБ-инфекции являются В-лимфоциты с фенотипом CD-21, что обуславливает поликлональную активацию последних и гиперпродукцию антител [16]. Так, в результате анализа сыворотки пациентов, больных ИМ, методом иммуноблоттинга были выявлены аутоантитела, реагирующие с полипептидами в диапазоне 23, 70, 120 и 140 кД [20]. Указанные полипептиды присутствовали в ткани мозга, желудка и лимфоцитов, т.е. не являлись гистоспецифическими. Однако отдельные полипептидные зоны из реагирующих с аутоантителами выявлялись лишь в ткани желудка или лимфоцитов, что свидетельствует об определенной тканевой специфичности этих антигенов. Вместе с тем значение аутоантител в патогенезе аутоиммунных расстройств до сих пор остается неясным. Высказывается точка зрения, что выработка аутоантител является естественным механизмом элиминации из организма разрушенных клеточных и субклеточных структур. Исходя из этого можно считать, что выявление аутоантител не всегда может свидетельствовать о наличии аутоиммунного заболевания [21].

Из результатов проведенного исследования можно сделать следующие выводы. У лиц с РС отмечается высокий уровень инфицированности ВЭБ, отмечен-

ный у 90% больных. Не выявлено корреляции между серологическими маркерами «активной» стадии ВЭБ-инфекции и клиническим статусом больных РС. ВЭБ, вероятно, является кофактором, обуславливающим иницирование демиелинизирующего процесса, один из механизмов которого заключается в стимулировании синтеза аутоантител к нервной ткани.

Таким образом, полученные данные дают основание предположить, что ВЭБ является кофактором, способным провоцировать возникновение и/или поддержание демиелинизирующих заболеваний. Прини-

мая во внимание широкую распространенность ВЭБ-инфекции, следует помнить о возможности ее реактивации при проведении иммунодепрессивной терапии, например глюкокортикостероидами. Для оценки роли ВЭБ в патогенезе РС целесообразно проведение ряда исследований на новом методическом уровне с использованием кооперированных эпидемиологических исследований и современных иммунологических и молекулярно-генетических методик обследования, в частности генетических маркеров в организме человека и самого вируса Эпштейна—Барр.

Литература

1. *Pruziner S.* Shattuck Lecture—Neurodegenerative diseases and prions // *N. Engl. J. Med.*— 2001.— Vol. 344.— P. 1516–1526.
2. *Kurtzke J.F.* Epidemiology of multiple sclerosis: does this really point towards etiology?: *Lectio Doctoralis* // *Neurol. Sci.*— 2000.— Vol. 21.— P. 383–403.
3. Рассеянный склероз: клинические аспекты и спорные вопросы / Под ред. А. Дж. Томпсона, К. Полмана, Р. Холфелда: Пер. с англ.— С.Пб.: Политехника, 2001.— 422 с.
4. *Gottlieb S.* Epstein—Barr virus may increase risk of multiple sclerosis // *BMJ.*— 2003.— Vol. 326.— P. 731.
5. Association between clinical disease activity and Epstein—Barr virus reactivation in MS / K.P. Wandinger, W. Jabs, A. Siekhaus et al. // *Neurol.*— 2000.— Vol. 55.— P. 178–184.
6. *Stewart G.J.* Infection and multiple sclerosis—a new hypothesis? // *J. Neurol., Neurosurg., Psychiatry.*— 2002.— Vol. 73.— P. 358–359.
7. *Murray J.* Infection as a cause of multiple sclerosis // *BMJ.*— 2002.— Vol. 325.— P. 1128.
8. Multiple sclerosis and antecedent infections: a case controlled study / R.A. Marrie, C. Wolfson, M.C.J.M. Sturkenboom et al. // *Neurol.*— 2000.— Vol. 54.— P. 2307–2310.
9. Герпетичний енцефаліт у дорослих (клініка, діагностика та інтенсивна терапія) / В.В. Кононенко, А.О. Руденко, Л.П. Чепкий та ін.: Метод. рек.— К., 2003.— 40 с.
10. *Фролов А.Ф.* Персистенция вирусов (механизмы и клинико-эпидемиологические аспекты).— Винница: Вин. мед. ун-т им. Н.И. Пирогова, 1995.— 233 с.
11. *Kastrukoff L.S., Rice G.P.A.* Virology // *Paty D.W., Ebers G.C.* Multiple sclerosis.— Philadelphia: FA Davis, 1998.— P. 370–402.
12. *Возіанова Ж.І.* Інфекційний мононуклеоз // *Інфекційні і паразитарні хвороби.*— К.: Здоров'я, 2001.— Т. 1.— С. 171–189.
13. Інфекційні хвороби у дітей: Клінічні лекції / За ред. проф. С.О. Крамарева.— К.: Моріон, 2003.— 480 с.
14. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols/ C.M. Poser, O.W. Paly, I. Scheinberg et al. // *Ann. Neurol.*— 1983— Vol. 13.— P. 227–231.
15. *Phillips J.T.* Rethinking Multiple Sclerosis // *Arch. Neurol.*— 2001.— Vol. 58.— P. 30–31.
16. Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases / Ed. by G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin.— N. Y.: Churchill Livingstone, 1995.— Vol. 2.— P. 1364–1377.
17. *Марков И.С.* Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза.— К.: АртЭк, 2002.— 192 с.
18. *Malykh J.N., Schauer R., Shaw L.* N-glycolylneuraminic acid in human tumours // *J. Biol. Chem.*— 1998.— Vol. 278, № 19.— P. 15866–15871.
19. Loss of N-Glycolylneuraminic Acid in Human Evolution / Eds C.M. Brinkman, E.R. Sjoberg, L. R. Juneja et al. // *Ibid.*— 2000.— Vol. 275, № 12.— P. 8633–8640.
20. Пат. 20021210486 України, МПК А6В5/00/. Спосіб діагностики аутоімунних станів хворих на інфекційний мононуклеоз, викликаний вірусною інфекцією Епштейна—Барр / Л.Р. Шостакович-Корецька, В.В. Маврутенков, В.В. Недзвезцький, С.В. Кириченко (Україна); Дніпропетр. держ. мед. акад.; Заявлено 24.12.02; Опубл. 15.07.03. Бюл. № 7.
21. *Шальнев Б.И., Петросова В.Н., Сускова В.С.* Иммунопатология и иммуномодуляция. Сер. Мед. генетика и иммунология.— М.: Союзмединформ, 1989.— 81 с.

Поступила 14.05.2004

EPSTEIN-BARR HERPES-VIRUS INFECTION IN MULTIPLE SCLEROSIS

L.R. Shostakovich-Koretskaya, L.A. Dziak, V.V. Mavrutenkov

Summary

Basing on the findings of clinical serological and molecular-genetic studies the authors showed that in patients with multiple sclerosis the level of infection with Epstein-Barr virus did not exceed population parameters for the healthy population (90%). The authors suggest that this virus may be a co-factor responsible for initiation of demyelinating process due to stimulation of synthesis of autoantibodies to the nervous system.