

**ИСКАНДЯРОВА М. С., ЛОБАНОВА А. А.,
НЕГОДНОВА Е. В., КОПНИН А. В., КОПНИНА Д. А.
АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ ДАННЫХ О ВЛИЯНИИ ИММУННЫХ
И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ
НА ПОВРЕЖДЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

Аннотация. Рассеянный склероз – хроническое заболевание центральной нервной системы, которое сопровождается нейродегенеративными процессами и аутовоспалительными реакциями, приводя к диффузному поражению центральной и периферической нервной системы, следствием которого является снижение качества жизни. Одним из этиологических факторов в его развитии являются микроорганизмы, в частности, вирус герпеса человека 4 типа и вирус герпеса человека 6 типа.

Ключевые слова: рассеянный склероз, вирус герпеса человека, мононуклеоз, экзантема, β -интерферон.

**ISKANDYAROVA M. S., LOBANOVA A. A.,
NEGODNOVA E. V., KOPNIN A. V., KOPNINA D. A.
THE EFFECTS OF IMMUNE AND MICROBIOLOGICAL FACTORS ON DAMAGE TO
CENTRAL NERVOUS SYSTEM: AN ANALYSIS OF MODERN DATA**

Abstract. Multiple sclerosis is a chronic disease of the central nervous system, which is accompanied by neurodegenerative processes and autoinflammatory reactions, leading to diffuse damage to the central and peripheral nervous system, the consequence of which is a decrease in the quality of life. One of the etiological factors in its development are c microorganisms, in particular human herpes virus type 4 and human herpes virus type 6.

Keywords: multiple sclerosis, human herpes virus, mononucleosis, exanthema, β -interferon.

Актуальность. На данный момент учеными выделена отдельная группа заболеваний, связанных с прогрессирующими органическими повреждениями центральной и периферической нервной системы, в основе патофизиологических процессов которых лежит дегенерация миелина, что часто встречается в клинической неврологии под названием рассеянный склероз (далее – РС).

Во всем мире наблюдается прирост числа случаев РС, что связано с повышением уровня диагностики. Больше всего и стремительнее идет рост показателей РС по мере отдаления от экваторной зоны, этот «широтный градиент» был выявлен в Австралии, где в популяции коренного населения этой страны распространенность РС составляла 76 на

100000 населения и снижалась по мере приближения к экватору. Аналогичная зависимость была выявлена также в Соединенных штатах Америки и Новой Зеландии [2].

Причины и прогресс самого заболевания до конца не изучены. Рассеянный склероз является мультифакторным заболеванием, развитие которого обусловлено взаимодействием внешних факторов (вирусы, гиповитаминоз D, географическая широта и доступность солнечных лучей) и генетического фактора, включающего индивидуальность иммунитета, тип обмена веществ. У генетически предрасположенных лиц внешние факторы играют роль индукторов воспалительно-аутоиммунного процесса нервной системы, дегенерация миелина и разрушение нервных волокон [2].

РС отличается разнообразием вариантов течения процесса: рецидивирующий-ремиттирующий, вторично прогрессирующий, первично прогрессирующий и прогрессирующий с обострениями. Основным вариантом – рецидивирующий-ремиттирующий, который развивается более чем в 80% случаев, начинаясь с единичного эпизода демиелинизации. Этиопатогенез РС окончательно не установлен, заболевание часто причисляют к аутоиммунным, но множество фактических данных указывает на то, что в его развитии участвуют факторы окружения, в частности разнообразные инфекционные агенты, способные проникать в центральную нервную систему (далее – ЦНС), вызывая хроническое воспаление [3].

Цель исследования: анализ данных о роли микроорганизмов в развитии рассеянного склероза и изучение иммунных патологических реакций в прогрессировании РС.

Основные клетки иммунного ответа в патогенезе РС. Особое значение в иммунном ответе придают В-лимфоцитам. Их функции, имеющие отношение к прогрессированию РС, включают выработку антител, секрецию цитокинов, презентацию антигенов и эктопическое формирование фолликулоподобной структуры. Вместе с тем увеличенная секреция провоспалительных цитокинов, таких как туморнекротизирующий фактор (TNF)- α и интерлейкин (IL)-6, или недостаточный синтез регуляторных цитокинов, включая IL-10 или IL-35, может повлиять на индукцию системы комплемента и активность Т-лимфоцитов [4].

Роль вируса Эпштейна-Барр (ВГЧ-4) в развитии РС. Попадание вируса происходит в раннем детстве, обычно бессимптомно, но у взрослых пациентов часто проявляет себя в форме инфекционного мононуклеоза, который излечивается самопроизвольно с установлением латентной циркуляции по организму (персистенция) вируса. Уникальное свойство ВГЧ-4 состоит в способности инфицирования В-лимфоцитов, имеющих на своей поверхности рецептор CD21. Нарушая в них процесс

запрограммированной гибели, что способствует пожизненному персистенции вируса в популяции В-клеток памяти. Одновременно вирус поражает многослойный плоский неороговевающий эпителий ротоглотки, протоки слюнных желез, шейку матки, ЖКТ, сосудистый эндотелий, и клетки иммунной системы.

ВГЧ-4 будет продолжать бессимптомно персистировать в организме, пока на него не подействует сильный раздражающий фактор, например, беременность. После реактивации EBV в покоящихся латентных EBV-несущих В-клетках в лимфоидных тканях вблизи ЦНС, EBV-кодируемые генные ферменты секретируются в экзосомах В-клетками.

Клетки и комплексы EBNA1-ДНК, высвобождаемые из апоптотических EBV⁺В-клеток вместе запускают противовирусные Т-/В-/NK-клеточный, антительный и цитокиновый ответы, вызывающие локальное воспаление. Это связано с распространением вирусных продуктов, цитокинов и инфильтрацией реактивных лимфоцитов через поврежденный гематоэнцефалический барьер, вызывающие активацию резидентной микроглии, астроцитов и повреждение олигодендроцитов, что приводит к воспалительным поражениям ЦНС как характерному признаку рассеянного склероза.

В свою очередь CD8⁺-аутореактивные Т-лимфоциты с цитотоксической активностью, прямо повреждают несущие аутоантигены клетки ЦНС, являясь пусковыми факторами патологии мозга при РС.

Важная роль заключается в образовании вирусного гомолога цитокина IL-10, при этом EBV-IL-10 аналогичен клеточному более чем на 81% [4].

Анализ современных данных о связи ВЭБ-инфекции с течением РС. Изучая генетический фактор риска раннего развития РС [4] было выявлено, что частота выявления ВГЧ-4, и генотипа HLA-DRB1*1501/1503 у 189 детей с диагнозом рассеянного склероза была выше по сравнению с 66 детьми без патологии. Было установлено, что наличие антител к антигену ВГЧ-4 тесно связано с усиленным риском развития раннего РС.

Сопоставляя ВГЧ-4-специфический иммунитет у пациентов с РС и здоровых носителей вируса, был выявлен, что у пациентов с РС увеличенный ответ Т-хелперов к EBNA-1. При этом данные CD4⁺-Т-клетки чаще перекрестно реагируют с миелиновыми антигенами, по сравнению с другими аутоантигенами, не имеющими прямого отношения к рассеянному склерозу [5].

Роль ВГЧ-6 в патогенезе рассеянного склероза. Скрытая бессимптомная инфекция у более 75% взрослых связывают чаще с ВГЧ-6, внезапная экзантема у детей в возрасте до 2 лет, развивающаяся при попадании воздушно-капельным путем от взрослых носителей вируса.

ВГЧ-6 поражает в основном CD4⁺-Т-лимфоциты, возможно заражение и других типов клеток, особенно дендритных клеток через рецептор иммунного ответа – CD46.

ВГЧ-6 может использовать индукцию Т-регуляторных (Treg)-клеток. Treg-клетки обладают широкой иммуносупрессивной способностью, которая подавляет функции врожденных и адаптивных иммунных клеток, что может иметь решающее значение для латентного периода и выживания, опосредованного ВГЧ-6.

В инфицированных CD4⁺-Т-клетках HHV-6 индуцирует апоптоз, ингибирование синтеза IL-2, остановку клеточного цикла. В антигенпрезентирующих клетках HHV-6 индуцирует понижающую модуляцию МНС-I и снижает способность этих клеток представлять антигены и активировать Т-клетки. Кроме того, IL-10, секретируемый CD4⁺-Т-клетками, реагирующими на HHV-6, модулирует пролиферацию других популяций Treg-клеток. Как только Treg-клетки были активированы, они подавляют CD4⁺- или CD8⁺-Т-клетки неспецифическим образом.

Важно отметить, что Treg-клетки, специфичные для HHV-6, также обладают мощной супрессивной активностью, могут сильно подавлять наивные и специфичные для HHV-6 эффекторные Т-клеточные иммунные ответы и нарушать созревание и функцию дендритных клеток. Врожденный иммунитет играет решающую роль в ответе хозяина на инфекцию HHV-6. Дендритные клетки являются важными компонентами врожденной иммунной системы, которые обнаруживают вирусные продукты и инициируют иммунный ответ против патогенов [2].

Влияние ВГЧ-6 на формирование и прогрессирование РС. Иммунолог Cusick M. [6] установил, что у более 100 больных рассеянным склерозом титры анти-ВГЧ-6 IgG в сыворотке тесно взаимосвязаны с риском осложнения, причем концентрация титров АТ у женщин в 3 раза выше, чем у мужчин. Полагают, что ВГЧ-6-инфекция и факторы, связанные с иммунной реакцией против ВГЧ-6, влияют на клиническое течение рассеянного склероза.

Терапия рассеянного склероза. Симптоматическое лечение включает в себя: витамин Е и витамины группы В, антиоксидантные, ноотропные, антихолинэстеразные препараты, миорелаксанты, энтеросорбенты. Большие дозы кортикостероидов используются в течение пяти дней для исключения их побочного действия. Также выявлена положительная динамика влияния плазмафереза на реологические свойства крови больных с рассеянным склерозом, в виде улучшения микроциркуляции. При лечении рассеянного склероза применяются методы сорбционной терапии – гемосорбция и энтеросорбция [2].

В России в 2022 году зарегистрирован препарат офатумумаб (в форме подкожных инъекций) – представитель таргетной анти-B-клеточной иммуномодулирующей терапии рассеянного склероза [1].

Современной медицине известна эффективность 6 лекарственных средств, влияющих на течение рассеянного склероза. Они относятся к 4 различным классам: интерфероны $\beta 1$ – интерферон (ронбетал, экставиа, бетаферон, инфибета), интерферон β -1a (ребиф, авонекс, генфаксон), глатирамера ацетат (копаксон), иммуносупрессор митоксантрон (новантрон, онкотрон) и натализумаб (антегрин, тизабри).

Механизм действия β -интерферонов связана со снижением экспрессии МНС II, снижением активности молекул костимуляции, повышением уровня запрограммированной смерти (апоптоз) аутореактивных Т-лимфоцитов. Вместе с тем, идет снижение проницаемости гематоэнцефалического барьера, преграждая путь проникновения Т-лимфоцитов в центральную нервную систему.

Натализумаб снижает активность Т-клеток в участках повреждения аксонов и подавляет вероятность обратного развития воспаления в очагах. Также было выявлено, что иммуноглобулины могут снижать выраженность воспалительного очага путем уменьшения концентрации цитокинов и связывания АТ против миелиновой оболочки через инактивацию Fc-рецепторов, а также рассматривается процесс восстановления миелина (ремиелинизация) [1].

При обострении РС, которое сопровождается развитием латентно текущего ДВС-синдрома, назначают гепарин, который вводится по 5–10 тыс. ЕД под кожу живота 2 раза в день в течение 7–10 дней, или методом продольного электрофореза через позвоночник. Вместе с тем применяют антиагреганты – дипиридамол и антиоксиданты, такие как витамин С, эмоксипин [5].

Заключение. Рассеянный склероз – очень опасное дегенеративное заболевание, которое приводит к инвалидизации и разрушению миелиновой оболочки, с развитием вторичных очагов воспаления. Механизм действия микроорганизмов приводит к активации иммунной системы организма, сопровождающейся аутоиммунным повреждением собственных структур головного мозга и нарушению проведения нервного импульса. Особым свойством ряда герпесвирусов, в том числе ВГЧ-4 и ВГЧ-6, является способность активировать эндогенные ретровирусы (HERVs), которые в последнее время являются предметом активного изучения как наиболее реальные факторы патогенеза РС [5]. Обобщая уже имеющиеся в литературе новые сведения, ряд исследователей [6] при обсуждении этиопатогенеза РС отдают дань первенства взаимодействию ВГЧ-4 и/или ВГЧ-6 с HERVs.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хачанова Н. В., Евдошенко Е. П., Скоромец А. А. Рассеянный склероз. Клинические рекомендации РФ. – 2022. – 131 с.
2. Saresella M., Rolland A., Marventano I., Cavarretta R., Caputo D., Marche P., Perron H., Clerici M. Multiple sclerosis-associated retroviral agent (MSRV)-stimulated cytokine production in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis // *Mult. Scler.* – 2009. – P. 443–447.
3. Железникова Г. Ф., Скрипченко Н. В. Герпесвирусы и рассеянный склероз // *Журнал неврологии и психиатрии.* – 2016. – № 9. – С. 138–139.
4. Correale J., Gaitan M. I., Ysrraelit M. C., Fiol M. P. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment // *Brain.* – 2016. – Vol. 140, No. 3. – P. 527–546.
5. Houen G., Trier N. H., Frederiksen J. L. Epstein-Barr Virus and Multiple Sclerosis // *Frontiers.* – 2020. – Vol. 11, No. 13. – P. 157–162.
6. Libbey J., Cusick M., Fujinami R. Role of pathogens in multiple sclerosis // *Int. Rev. Immunol.* – 2014. – Vol. 33. – P. 266–283.