

## СУЧАСНІ НАПРЯМИ ВІРУСНОГО ЕтіОПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

Давидова Т. В., Волянський А. Ю.\*

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І.  
Мечникова НАМН України»  
\*Харківська медична академія післядипломної  
освіти

### Вступ

Інфекційна етіологія розсіяного склерозу (РС) обговорюється фахівцями більше ста років, і за цей час з цим захворюванням пов'язували велику кількість вірусів, а також інших інфекційних агентів. Асоціація захворювання з вірусом, звичайно, не означає простого прямого причинно-наслідкового зв'язку, і насправді уявлення чи припущення про більшість імовірно-асоційованих агентів не витримали випробування часом. Наприклад, вірус кору вважали тісно пов'язаним з РС у минулому, але введення вакцинації проти кору не мало явного впливу на поширеність РС у популяції [1]. Накопичені протягом часу данні свідчать про значну роль зовнішніх факторів, таких як віруси, в патогенезі РС. Протягом останніх років багато авторів знов звертаються до інфекційної теорії патогенезу РС, однак не в якості єдиного чиннику, але частини більш складного етіологічного процесу, в якому генетична схильність, імунологічні порушення, інфекційні втручання відіграють певну роль. Висновки про те, що генетичні чи епігенетичні чинники не можуть повністю пояснити розвиток та прояви РС у монозиготних близнюків [2], знову вказали на важливість факторів зовнішнього середовища в патогенезі цього захворювання. Найбільша кількість даних за останні кілька років накопичилася стосовно важливої ролі у патогенезі цього захворювання вірусу Епштейна-Барр (EBV) і вірусу герпесу людини 6 типу (HHV-6). Інші асоційовані агенти включають вірус вітряної віспи (VZV), цитомегаловірус (CMV), герпес простий 1 типу (HSV1) й ендемічні ретровіруси людини (HERV). Проте, до теперішнього часу прямої причинності жодного з асоційованих агентів із захворюванням на РС виявлено не було.

Чим більше ми розуміємо механізми патогенезу РС, тим ясніше, що це захворювання є дійсно мультифакторною проблемою з генетичними, зовнішніми та імунологічними компонентами. Ступінь взаємодії цих факторів потребує додаткових досліджень. Гетерогенність проявів захворювання змушує припустити, що РС не викликається тільки одним вірусом, але скоріше – більш складним комплексом вірусних інфекцій, які можуть діяти як тригери у генетично сприйнятливих осіб [3]. Багато питань у розвитку та патогенезі РС потребують додаткового вивчення: генетична схильність, рівні вітаміну D, інтенсивність УФ-опромінювання, наявність шкідливих звичок та виявлення вірусних агентів – їх комплексний вплив посилює ризик

виникнення РС або всі ці фактори існують незалежно? Встановлення зв'язку цих факторів та РС, зокрема впливу та участі інфекційних агентів в розвитку та прогресуванні РС, передусім вірусів, призведуть до більшого розуміння можливих механізмів розвитку РС та ролі вірусів в етіопатогенезі демієлінізуючих процесів.

Нами розглянуто останні дані досліджень зв'язку інфекційних агентів з РС, основними з яких є EBV та HHV-6.

### Механізми участі вірусів у патогенезі РС

Більшість даних, що зв'язують РС з вірусом (чи вірусами), базувалися на визначенні присутності частини вірусу, такої як ДНК, РНК або білків, у рідинах або тканинах організму і також/або імунної відповіді на вірус [3]. Імунна відповідь на віруси включає в основному дослідження антитіл у сироватці або лікворі пацієнтів з РС в порівнянні з результатами, отриманими у відповідних контрольних груп [3]. Відповіді Т-клітин на різні віруси також були вивчені, хоча і менш прискіпливо. Контрольні групи пацієнтів, що використовуються в різних дослідженнях, варіюють і частіше включають здорових людей. Проте, умовно здорові суб'єкти можливо не є найбільш інформативною контрольною групою, в той час, як є доцільним розглядати більш близькі групи пацієнтів, скажімо, як хворі на інші запальні неврологічні розлади [3-5]. Такі дослідження дали велику кількість ймовірно асоційованих з РС агентів, але мало відомо про те, як само віруси причетні до захворювання, який механізм їх впливу, а також не дозволяють змодельовувати процес хвороби РС [5].

Розроблено моделі тварин для РС, у тому числі експериментальний аутоімунний енцефаліт (ЕАЕ) та моделі вірусно-індукованої демієлінізації, такі як мишачий вірус енцефаломієліту Тейлера, індукуючий демієлінізуюче захворювання у мишей (TMEV-IDD) [6]. Тваринні моделі допомогли зрозуміти деякі з механізмів, такі як молекулярна подібність та фонові активація, які можуть відігравати певну роль у можливому вірусно-індукованому патогенезі у РС [6, 7]. На жаль, тваринні моделі для вірусів людини (EBV і HHV-6) відсутні. Більшість вірусів герпесу є строго специфічними для видів і тому експериментальні тваринні моделі для вивчення цих вірусів важко віднайти [7].

Незважаючи на те, що сучасний погляд на патогенез РС підкреслює роль імунологічних механізмів, не можна виключити пряму загибель мієліноутворюючих олігодендроцитів або пряму вражаючу дію активної вірусної інфекції на клітини ЦНС [8]. Можливо, імунна активація та інфільтрація лімфоцитами бляшок під час РС є вторинним ефектом внаслідок активної вірусної інфекції в олігодендроцитах або, можливо, в інших резидентних клітинах ЦНС. Пряма вірусна інфекція олігодендроцитів може дійсно викликати загибель клітин і демієлінізацію [6-8]. Вірус Джона Каннінгема (JC), збудник прогресуючої

мультифокальної лейкоенцефалопатії (PML), є відомим прикладом людського вірусу, здатного інфікувати олігодендроцити та викликати демієлінізацію. Вірус JC є високо розповсюдженим вірусом, який зазвичай набувається в дитинстві. Невідомо, чому він викликає PML у деяких осіб, хоча імуносупресія є загальним фактором серед усіх пацієнтів з PML. Слід зазначити, що невелика частина пацієнтів з РС, які отримували наталізумаб, препарат моноклональних антитіл проти  $\alpha$ 4-інтегрину, захворіла внаслідок на PML. Біологія латентності вірусу JC і реактивації з розвитком PML не відома [8].

Хронічна вірусна інфекція ЦНС може викликати захворювання та демієлінізацію. При підгострому склерозуючому панцефаліті (SSPE) хронічна повільна інфекція ЦНС вірусом кору призводить до запального захворювання як сірої, так і білої речовини. Вірус кору був виявлений у нейронах, гліальних й імунних клітинах ЦНС пацієнтів із SSPE [4, 7, 8]. Вірусна інфекція клітин ЦНС, відмінних від олігодендроцитів, також може викликати демієлінізацію, як у випадку вірусу чумки собак, який переважно інфікує астроцити в білій речовині [9], а інфекція олігодендроцитів є рідкісним явищем в популяції собак. HHV-6 виявляється у бляшках РС значно частіше, ніж у контрольних групах або у білій речовині хворих на РС поза зонами ураження (NAWM) [7, 8, 10]. Експресія антигену HHV-6 спостерігалася, головним чином, на олігодендроцитах і певною мірою, на астроцитах, але чи є її наявність причиною або наслідком утворення бляшок РС, не відома [10].

Молекулярна мімікрія, коли деякі з білків збудника мають гомологічні амінокислотні послідовності з власними білками, є можливим механізмом для вірусно-індукованої автоімунної відповіді [11]. Було показано, що декілька вірусних послідовностей є гомологічними мієліновим білком [12]. Хоча відомо, що вірусні пептиди, які імітують людські білки, можуть індукувати захворювання [11], протягом тривалого часу не було з'ясовано, чи може вірусна інфекція індукувати захворювання через молекулярну мімікрію. Цю проблему було вивчено на мишачій моделі автоімунного герпесного стромального кератиту. Автори показали, що автореактивні Т-клітини визначаються білком HSV-1, UL-6 [12]. Крім того, мутантний вірус, у якого відсутній епітоп, відповідальний за розпізнавання Т-клітинами, не був здатний індукувати захворювання [11, 12]. Це було чіткою демонстрацією того, що вірусна інфекція здатна індукувати автоімунні реакції через механізм молекулярної подібності.

Було висловлено припущення, що підвищена лімфопроліферативна відповідь на антиген HHV-6А спостерігається у пацієнтів з РС на відміну від контрольної групи [10]. Реакція на HHV-6В була аналогічною. Крім того, пептид HHV-6 U24 аналогічен пролін-наповненому амінокислотному ланцюгу (PRTPPPS), який кодує основний білок мієліну, що викликає молекулярну мімікрію. Було показано, що більше 50% Т-клітин, що розпізнають

пептид MBP, перехресно реагують і можуть бути активовані пептидом HHV-6 U24 у пацієнтів з РС, що також вказує на молекулярну мімікрію [10, 12]. Відсоток субпопуляції Т-клітин, що розпізнає обидва пептиди, був значно підвищений у пацієнтів з РС порівняно зі здоровими особами. Також є дані про збільшення відповідей CD4+ і CD8+ Т-клітин на EBV, а також про підвищення титрів імуноглобулінів до EBNA-1 у пацієнтів з РС порівняно з контрольними групами [11-13]. Фракція специфічних для CD4+ Т-клітин EBNA-1 також розпізнавала мієлінові антигени, що свідчить про молекулярну мімікрію [14, 15].

В доповнення до перехресно-реактивних Т-клітинних відповідей між вірусними антигенами та мієліновими антигенами вивчено перехресно-реактивні антитіла між вірусами та мієліновими антигенами, хоча і менш інтенсивно. У одній роботі було досліджено лікворні антитіла до понад 37000 мічених білків, та було визначено, що два антигени, що зустрічаються найчастіше – це білки, пов'язані з латентною персистенцією EBV, EBNA-1 і BRRF2 [13-15]. В іншому дослідженні [16], було виявлено перехресно-реактивні антитіла, які розпізнавали MBP і EBV латентного мембранного білка 1 (LMP1).

Фонова активація та поширення епітопів також відіграють важливу роль у патогенезі РС. Термін поширення епітопу вперше був використаний для опису процесу, в якому різні імуноні відповіді генеруються проти декількох епітопів одного білку, хоча початкова імунона відповідь була ініційована проти одного домінантного епітопу цього білку [17]. Крім того, багато протеїнів містять криптичні епітопи, які приховані від імуноної системи всередині інтактного білку, але можуть бути виявлені імуноні клітинами після дисоціації. При хронічному пошкодженні тканини внаслідок вірусної інфекції, відторгнення трансплантованої тканини або автоімунного процесу специфікація імуноної відповіді поширюється на власні епітопи, що відрізняються від вихідного протеїну, який ініціював запальний процес [18, 19]. Поширення епітопу може включати автоімунні як Т, так і В-клітини, але у цьому контексті частіше вивчаються автоімунні Т-клітини. В-клітини не тільки продукують антитіла, але можуть діяти і в якості антиген-презентуючих клітин (АПК). У відповідь на вірусну інфекцію АПК захоплюють вірусний антиген і представляють вірусні пептиди через молекули МНС II класу Т-клітинним рецепторам. Взаємодія В-клітин (CD4) і Т-клітин, як правило, необхідна для активної продукції антитіл. Під час активної інфекції В-клітини представляють вірусні антигени рецепторам Т-клітин МНС II класу. Додаткова взаємодія між В (CD40) і Т (CD40L) клітинами необхідна для продукування інтерлейкінів 2, 4 і 5 Т-клітинами, що в свою чергу, активує В-лімфоцити для проліферації і дозрівання в плазматичні клітини, які продукують антитіла [20-22]. Можливо, що В-клітини в ЦНС хворих на РС можуть обробляти та представляти антигени інфекційних агентів, а потім і частини інфікованих клітин або пошкоджені навколишні

тканини, внаслідок наявності епітопу, що поширюється на Т-клітини. Таким чином, автоімунна відповідь підвищується як на рівні В, так і Т-клітин [22, 23]. Крім того, якщо це дозрівання В-клітин є специфічно обмеженим, тобто тільки для ЦНС, це може пояснити присутність олігоклональних антитіл при РС. При цій патології олігоклональні антитіла в основному спостерігаються тільки в лікворі, хоча в деяких випадках дані патерни були присутні й у сироватці [20-23]. Проте, поширення епітопів важко вивчати в клінічних дослідженнях при розладах, таких як РС, де ініціюючий антиген зазвичай невідомий. Таким чином, більшість відомостей про поширення епітопів походить з даних, отриманих на мишачих моделях, таких як ЕАЕ та вірусно-індуковане демієлінізуюче захворювання, викликаного вірусом мишей Тейлера (TMEV-IDD) [24, 25].

З використанням різних мієлінових пептидів як антигенів було показано, що епітопне поширення, як внутрішньо-молекулярне, так і міжмолекулярне, сприяє розвитку захворювання у мишей з ЕАЕ [6, 21, 24]. Наприклад, у мишей лінії SJL, імунізованих пептидом 139–151 протеоліпідного білка (PLP), розвивається рецидивуюче ремітуюче захворювання, в якому CD4+ Т-клітини, специфічні для PLP 139–151, з'являються через три дні. Пізніше, під час першого рецидиву, можна виявити CD4+ Т-клітини, специфічні для PLP 179–191. Під час другого рецидиву може спостерігатися відповідь CD4+ Т-клітин на МБР 84-104, що говорить як про внутрішньо-молекулярне, так і про міжмолекулярне поширення епітопів [21]. Поширення епітопів також відіграє роль при моделі TMEV-IDD. Деструкція мієліну ініціюється специфічними Т-клітинами мієліну, які атакують персистуючий вірус [22, 24]. Після початку демієлінізації можуть бути виявлені відповіді CD4+ Т-клітин на PLP 139–151. Пізніше під час хвороби спостерігаються CD4+ Т-клітини, специфічні для менш енцефалітогенних мієлінових

пептидів, таких як PLP 178–191, PLP 56-70 і MOG 92–106 [23, 25]. При РС імунна відповідь, що включає В- і Т-клітинні компоненти, може спочатку бути спрямованою проти активної або хронічної вірусної інфекції, але пізніше диверсифікувати за допомогою молекулярної подібності, фонові активації та/або поширення епітопу проти власної тканини [4, 23-25].

## 2. Комплексність генетично-вірусної взаємодії

Тяжкість вірусної інфекції залежить від багатьох факторів. Можливо, найбільш важливим є взаємодія між вірусами та імунними механізмами господаря. Імунні механізми господаря, як і всі інші характеристики організму, генетично детерміновані та можуть впливати на розвиток симптомів хвороби, у тому числі, як і відповідь на інфекційні агенти. Оскільки наші знання про загальну мікробну флору розширилися, стало зрозуміло, що в організмі ми маємо не тільки певну сукупність бактерій, але й вірусів, яка називається віромом [11, 20]. Наш віром складається з поширених вірусів, таких як ендегенні ретровіруси та герпесвіруси. Роль комменсальних бактерій, як частини людської фізіології, добре встановлена, але роль вірому в фізіології людини та патофізіології недостатньо вивчена. Відомо, що мікроби стимулюють продукування та формування імунної системи, і останнім часом дослідниками інтенсивно вивчається роль поширених у популяції вірусів у цьому процесі [9].

Хоча деякі вчені вважають, що РС може бути викликаний одним вірусом, клінічна гетерогенність цього захворювання та різноманітність бляшок РС в ЦНС [8, 9, 20] свідчить про те, що в патогенезі цього захворювання може брати участь більше одного інфекційного агента [26]. Крім того, визнання можливої ролі більш, ніж одного інфекційного тригера в розвитку РС, принаймні частково, пояснює довгий список вірусів, які пов'язувались з цим захворюванням (табл. 1).

Таблиця 1. Частковий перелік вірусів, які пов'язували з РС із зазначенням років

Віруси	Роки
<i>Rabies (вірус сказу)</i>	1946, 1964
<i>Herpes simplex (вірус простого герпесу)</i>	1964, 2007, 2018
<i>Scrapie agent (пріону)</i>	1965
<i>MS-associated agent (агент асоційований із РС)</i>	1962
<i>Parainfluenza virus 1 (вірус парагрипу 1)</i>	1972
<i>Measles (вірус кору)</i>	1972
<i>Simian virus 5 (Macaca mulatta polyomavirus 1)</i>	1978
<i>Cytomegalovirus (цитомегаловірус)</i>	1979
<i>Coronavirus (коронавірус)</i>	1980

<i>SIMON-like virus</i>	1982
<i>Tick borne encephalitis virus (кліщовий енцефаліт)</i>	1982
<i>HTLV-1 (Т-лімфотропний вірус людини)</i>	1986
<i>MSRV (HERV-W, ендогенний ретровірус людини)</i>	1989, 1997, 2017
<i>HSV-1 (вірус простого герпесу I типу)</i>	1989, 2018
<i>MS1533 (retrovirus) (PC асоційований PC)</i>	1994, 2016
<i>HHV-6 (вірус герпесу людини 6 типу)</i>	1993, 1995, 2017, 2018, 2019
<i>Borna virus (борнавіруси)</i>	1998
<i>EBV (Епіштейн Барра вірус)</i>	1998, 2003, 2007, 2018, 2019
<i>VZV (Варицелла Зосер вірус)</i>	2004, 2017
<i>Torque Teno virus (вірус гепатиту TTV, transfusion transmitted virus)</i>	2005

#### **Роль герпесвірусів у патогенезі РС**

Деякі особливості представників поширеної групи герпесвірусів (EBV, HHV-6 і, ймовірно, VZV, HSV, CMV) дозволяють розглядати їх у якості пускових механізмів цього захворювання [7]. Ці віруси є широко розповсюдженими, заражаючи майже 100% населення у більшості з перших років життя [27]. Численні епідеміологічні дослідження поширення РС серед людства свідчать про те, що інфікування відбувається переважно в дитинстві або в ранньому віці, що підтверджує тісний зв'язок з періодом зараження цими поширеними вірусами та підкреслює їх можливу роль у якості тригера. Герпесвіруси протягом життя залишаються в організмі людини та можуть знаходитись у неактивній латентній формі з періодичними реактиваціями – періодами загострення персистуючої герпесвірусної інфекції. Всі ці віруси є нейротропними, але також нейровірулентними [28], тобто вони можуть інфікувати клітини ЦНС, а також викликати захворювання ЦНС. Хоча вірогідно, що вірус, ініціюючий РС, безпосередньо лізує клітини ЦНС, однак більш імовірно, що РС пов'язаний з імунопатологічною відповіддю організму на вірус [29, 30].

EBV (вірус герпесу людини 4 типу, Вірус Епіштейна Барра) було виділено з лімфобластів у пацієнтів з лімфомаю. Первинне інфікування EBV інколи може бути безсимптомним або може викликати легке захворювання. У той же час, EBV є збудником інфекційного моноклеозу. Близько 100% населення в західних країнах інфіковані EBV, який залишається латентним у В-клітинах [29, 30] після зараження. Незважаючи на те, що перші дослідження асоціації EBV і РС почалися ще на початку 70-х років [15, 30], дані, що підтверджують

зв'язок між РС та інфекцією EBV, збільшилися протягом останніх кількох років [16, 31]. Широкомасштабні базові популяційні дослідження на наявність антитіл до EBV продемонстрували систематично більшу серопозитивність у пацієнтів з РС порівняно з контролем [32, 33].

У пацієнтів з РС, у порівнянні з контрольними групами, були зареєстровані, водночас, як висока серорозповсюдженість, так і високі титри антитіл до EBV. Існують три основні антигени, які зазвичай використовуються при дослідженнях антитіл до EBV: вірусний капсидний антиген (VCA), комплексний ядерний антиген EBV (EBNA) (або його частина, наприклад, EBNA-1) і ранній антиген (EA). Є деякі загальні відмінності в результатах залежно від того, який антиген був використаний у дослідженні. У недавньому мета-аналізі, Langer-Gould et al. [31] було розглянуто результати аналізу історій хвороб за рівнями антитіл до різних антигенів окремо та визначені коефіцієнти можливостей 5,5 для VCA; 5,4 для комплексу EBNA; 12,1 для EBNA-1 та 1,3 для EA. Таким чином, здається, що EBNA-1 є найбільш важливим маркером інфекції EBV у хворих на РС. У всіх дослідженнях пацієнти з РС мали більш високу серопозитивність, ніж у контрольній групі [31]. Також у всіх дослідженнях, крім одного, поширеність була близькою до 90–100% для пацієнтів з РС. Є тільки два дослідження, де анти-EBNA-1 антитіла визначалися у лікворі, і в яких повідомляється про більш високий вміст антитіл EBNA-1. Хоча дані про поширеність сироваткових антитіл до VCA демонструють більшу різноманітність, ніж анти-EBNA-1, також відмічається більш висока серопозитивність VCA у пацієнтів з РС. Підсумовуючи, можна відзначити, що підвищена поширеність антитіл до різних антигенів EBV у пацієнтів з РС у порівнянні з

контролем є одним з найбільш переконливих доказів, що підтверджують зв'язок EBV з РС [34, 35].

На додаток до підвищеної серопозитивності EBV у пацієнтів з РС, існують підтвердження у деяких роботах, що імунна відповідь, принаймні у частині пацієнтів, може бути інтрацелюлярною. Це свідчить про специфічну для вірусу відповідь в ЦНС і, таким чином, опосередковано припускає наявність вірусу в цій ділянці [32, 34]. Інтрацелюлярна імунна відповідь також може бути одним з видів поліспецифічної відповіді при РС [33]. Чи є EBV присутнім при РС у мозку і, зокрема, у бляшках РС, є важливим питанням з суперечливими повідомленнями в літературі. Дані, що демонструють наявність або відсутність EBV у мозку при РС представлені в огляді робочої групи по EBV NeuroproMiSe, разом зі спробами пояснити причини відмінностей в опублікованих результатах [34]. Хоча було зроблено висновок, що більшість суперечностей пов'язані з певною специфікою та чутливістю методів, що використовувалися в різних дослідженнях, все ще існують відмінні результати в різних звітах з використанням однакових методів, тобто гібридизація *in situ* для EBER РНК [35, 36]. Невеликі некодуючі РНКs, EBERs, активно експресуються в кожній латентно інфікованій клітці та служать золотим стандартом для виявлення інфекції EBV *in situ*. EBER РНК може бути виявлена *in situ* з EBV вражених зразків пухлини. Різниця виникає при розгляді зразків тканини мозку, які мають низькі кількості, або взагалі не мають заражених В-клітин. Однак сучасні дані свідчать про те, що EBV, як правило, не присутній в бляшках мозку при РС. Первинна інфекція EBV може бути безсимптомною або мати перебіг інфекційного мононуклеозу. У мета-аналізі [37], що включав 18 популяційних досліджень й оглядів історій хвороб, вивчалася роль інфекційного мононуклеозу як фактору ризику РС. Загальна кількість випадків РС, включених до мета-аналізу, становила 19 390, а також вивчено 16 007 контролів. Відносний ризик, визначений у цьому мета-аналізі, становив 2,17 (95% CI 1,97 - 2,39;  $p < 10^{-54}$ ), що підтверджує результати (RR 2,3) від попереднього мета-аналізу з меншою

кількістю пацієнтів та контролів [38]. Було висловлено припущення, що інфекційний мононуклеоз підвищує ризик розвитку РС, і ризик зберігається протягом принаймні 30 років після зараження [39]. Погано зрозуміло, чому симптоматична інфекція EBV збільшує ризик розвитку РС порівняно з тими, у кого було безсимптомне інфікування. Одним з можливих пояснень може бути теорія гігієни [40]; популяції в західних країнах контактують з меншою кількістю мікробів, і тому імунна система може починати реагувати на власні тканини, які можуть призвести до автоімунного захворювання. Гіпотеза гігієни була використана для пояснення недавнього збільшення алергій та автоімунних захворювань у розвинених країнах. Насправді, інфекційний мононуклеоз частіше зустрічається, якщо первинна інфекція EBV відбувається пізніше в житті. Це може свідчити про те, що особи, які набувають EBV пізніше в житті, також мали менше контакту з іншими мікробами та, відповідно до теорії гігієни, можуть бути більш схильними до автоімунних захворювань, таких як РС [41].

Наявність ДНК EBV в різних зразках при РС узагальнено в Таблиці 2. В цілому, ДНК EBV є рідкісним знаходженням у безклітинних рідинах організму, таких як плазма або ліквор. У опублікованих дослідженнях щодо поширеності ДНК EBV у сироватці крові між пацієнтами з РС та контролем не було виявлено жодних відмінностей [41-43]. Оскільки розмір вибірки в цих дослідженнях був невеликим, важко зробити якісь остаточні висновки на основі цих публікацій. Крім того, присутність ДНК EBV у лікворі є дуже рідкісною, також не виявлено відмінностей між показниками хворих на РС і цереброспінальної рідини контрольної групи. Оскільки EBV перебуває в В-клітинах під час латентності, ДНК виявляється частіше в РВМС (Peripheral blood mononuclear cell – мононуклеарні клітини периферичної крові). Деякі дослідники виявили значні відмінності в поширеності ДНК EBV у РВМС між показниками хворих на РС та групою контролю [43], інші ні [44-46].

Таблиця 2. Поширеність EBV ДНК у пацієнтів з РС порівняно з контрольною групою

Досліджувана речовина	Джерела	РС (%)	Контроль (%)
Сироватка крові, ДНК	Höllsberg <i>et al.</i> , 2006 [43, 44]	15.2	5.5
	Wagner <i>et al.</i> , 2004 [41]	29	16.1
РВМС, ДНК	Agostini <i>et al.</i> , 2018 [45]	50	38.9
	Sotelo <i>et al.</i> , 2007 [45]	84.2	63.1
	Alvarez <i>et al.</i> , 2000 [46]	32,2	35,3

Мозгова тканина, ДНК	Hassani <i>et al.</i> , 2018 [47]	40	11
	Sanders <i>et al.</i> , 1996 [48]	27	37.8
Ліквор, ДНК	Alvarez-Lafuente <i>et al.</i> , 2008 [49]	2.1	0
	Denne <i>et al.</i> , 2007 [50]	0	0
	Mancuso <i>et al.</i> , 2007 [51]	2.5	0

HHV-6 вперше був виділений у хворих на СНІД та імунопроліферативні синдроми у 1986 році [9, 10]. Виявлено два різних типи цього вірусу, HHV-6A та HHV-6B, які відрізняються між собою біологічними, імунологічними та клінічними ознаками [7, 43]. HHV-6B набувається на початку життя, зазвичай до двох – трьох років. Після первинної інфекції, яка може мати безсимптомний або проявитися як раптова екзантема немовлят (*exanthema subitum*, *roseola infantum*), вірус переходить до латентної стадії та, здебільше, міститься в РВМС на протязом всього життя [9, 10]. HHV-6B є високо розповсюдженим вірусом, причому серопозитивність за ним наближається до 100% у західних країнах [43, 52, 53]. Через відсутність серологічних аналізів для специфічного виявлення HHV-6A поширеність і час інфікування HHV-6A невідомі. Натомість, перехресно-реактивна природа HHV-6A і HHV-6B антитіл, які *in vivo* не дають перехресного захисту з моменту виявлення подвійного інфікування, перешкождали серологічним дослідженням HHV-6A. Проте, HHV-6A дослідниками вважається більш нейротропним, ніж HHV-6B, на основі більш частого виявлення HHV-6A в цереброспінальній речовині, ніж у РВМС [7, 53].

Незабаром після відкриття HHV-6 в 1986 р. [53, 54] було припущено можливу участь HHV-6 в патогенезі РС. Sola *et al.* [55] дослідили титри сироваткових антитіл за допомогою ІФА та вірусної ДНК в РВМС за допомогою ПЛР у 126 хворих на РС та у 500 пацієнтів у контрольній групі. Значно вищі титри сироваткових антитіл були виявлені у пацієнтів з РС. Навпаки, ДНК HHV-6 виявлялася рідко у пацієнтів з РС або у контролі, що дало змогу зробити висновок, що високі титри антитіл HHV-6 у сироватці крові можуть бути наслідком імунного порушення, а не реактивації латентної інфекції HHV-6. В іншому дослідженні [56, 57] ДНК HHV-6 була виявлена в трьох зразках ліквору з групи, що складалась з 21 пацієнтів з РС (14,3%), але не спостерігалось жодного виявлення у пацієнтів з іншими неврологічними захворюваннями (OND), в тому числі міалгічним енцефалітом, менінгітом і синдромом хронічної втоми або серед здорового контролю. У цьому дослідженні титри сироваткових антитіл до HHV-6, виміряні за допомогою ELISA, були також більш високими в сироватках пацієнтів з РС порівняно з OND або у «умовно здорових»

пацієнтів з контрольної групи, що свідчить про можливу роль HHV-6 у патогенезі РС. Збільшення титрів антитіл до HHV-6 у сироватці, визначене Sola *et al.* [56, 57], підтвердили інші дослідники незабаром після появи їх перших публікацій [56]. Проте, пізніші дослідження показали значно більше відмінностей у титрах антитіл до HHV-6 у хворих на РС та пацієнтів з груп контролю [10, 57, 58]. Це можна пояснити відмінностями у формуванні груп пацієнтів і контрольних груп.

Перші прямі докази участі HHV-6 у патогенезі РС було зареєстровано у 1995 році [7, 10, 54]. Challoner і співавтори використали репрезентативний аналіз відмінностей (RDA), введений Lisitsyn *et al.* [59]. RDA являє собою субтрактивний метод гібридизації, що може бути використаний для ідентифікації послідовностей нуклеїнових кислот, які є унікальними для об'єкту, або присутні в більшій кількості у хворих в порівнянні зі здоровою тканиною. Вміст ДНК у тканині мозку хворих на РС порівнювали з ДНК з лейкоцитів периферичної крові здорових донорів. За допомогою RDA вони змогли ідентифікувати послідовність ДНК 341 bp у одного з п'яти пацієнтів, по суті, ідентичну гену HHV-6, який кодує головний ДНК-будувальний білок. Цей напрям продовжували використовувати у інших дослідженнях, шляхом виявлення присутності ДНК HHV-6 у зразках мозку методом ПЛР і виявили, що ДНК HHV-6 присутні у 78% і 74% випадків РС і контролів відповідно [55, 56, 58]. Окрім висновку, що HHV-6, особливо варіант В, є комменсальним вірусом в мозку людини, автори також визначили експресію антигену HHV-6B в олігодендроцитах бляшок у пацієнтів з РС, на відміну від тканини мозку здорових людей або ділянок мозкової тканини хворих за межами бляшок склерозу. Оскільки руйнування олігодендроцитів (що призводить до деградації мієліну) є основною ознакою РС, то базуючись на отриманих даних, дослідниками було висловлено обґрунтоване припущення про асоціацію HHV-6 і РС в якості етіологічного або патогенетичного фактору. Щоб продовжити ці спостереження, було проведено експеримент, в якому бляшки РС виділяли за допомогою лазерної мікродисекції зі зразків мозку, а ДНК очищали і використовували для детекції HHV-6 шляхом ПЛР [55, 58]. Контролями виступали зразки тканини мозку дільниць неураженої білої речовини (NAWM) у тих же пацієнтів з РС та зразки мозку від пацієнтів з іншими неврологічними захворюваннями

та пацієнтів з не неврологічними запаленнями. Хоча відсоток виявлення ДНК HHV-6 був близьким у зразках NAWM у пацієнтів з РС та у контролях, частота виявлення ДНК HHV-6 була значно вищою в бляшках РС. Інші дослідники також вивчали експресію антигену HHV-6 у зразках мозку при РС [9, 10, 54-58]. У сукупності ці дослідження дозволяють припустити, що при присутності HHV-6 в людському мозку, він виявляється значно частіше в межах бляшок РС. Чи означає це, що HHV-6 є причиною або наслідком розвитку бляшки РС – залишається питанням до теперішнього часу [55-58].

Літературні дані вказують на те, що наявність ДНК вірусу HHV-6 в різних матеріалах зразків тканин у пацієнтів з РС у порівнянні з контрольними групами, мають суттєві відмінності. У сироватці крові показники виявлення ДНК коливаються в межах від 0 до 83% та від 0 до 53% у випадках РС та контролі, відповідно. У лікворі показники виявлення становлять від 0% до 78% та від 0% до 20% у хворих і в контрольних групах, відповідно. Лише у невеликій кількості досліджень було зображено статистично значущу різницю між групами. У зразках мозку показники виявлення ДНК HHV-6 вище, ніж у сироватці або лікворі, це може свідчити про те, що активація HHV-6 обмежена тканинами, і HHV-6 зазвичай не присутній у вигляді вільних вірусних часточок в рідинах організму, за виключенням короткого часу під час вірусної активації та, можливо, на момент рецидиву [10, 55-60].

Ідея про те, що віруси можуть викликати рецидиви РС або активуватися як епіфеномен під час рецидивів, висловлюється вже давно [61]. Деякі поширені віруси пов'язуються з рецидивами, і навіть до третини всіх рецидивів РС пов'язується з загальними трансмісивними патогенами [59-62]. Цікаво, що щеплення не є фактором ризику для розвитку рецидиву або самого захворювання [63, 64], це свідчить про те, що активація імунної відповіді сама по собі не впливає на виникнення рецидивів.

Активна реплікація HHV-6 може бути найбільш надійно виміряна шляхом виявлення вірусної мРНК в інфікованих клітинах. Проте, присутність вірусної ДНК в безклітинних рідинах організму, таких як сироватка, центрифугувана цереброспинальна рідина і сеча, також свідчить про реплікацію вірусу, хоча ДНК HHV-6 може бути присутньою у безклітинному матеріалі з лізованих латентно інфікованих клітин досить рідко. Для того, щоб вивчити, чи є HHV-6 пов'язаним з загостреннями в РС, Verti et al. [65] зібрали 215 зразків сироватки з 59 пацієнтів з РС. Наявність ДНК HHV-6 вивчали з використанням методів ПЛР. ДНК HHV-6 виявлялася частіше в зразках сироватки пацієнтів з РС у клінічному загостренні порівняно з пацієнтами в клінічній ремісії. Charpenko et al. [66] також виявили геном HHV-6 за допомогою ПЛР у РВМС у 61,5% пацієнтів з РС, що було значно вищим, ніж у пацієнтів з іншими неврологічними розладами (28,6%) або здорових донорів крові (28,7%). Ці дослідження показали, що у деяких пацієнтів з

рецидивами інфекція може бути активною. У більш пізніх дослідженнях [67, 68] вірусні транскрипти РНК U16/U17, U89/U90 і U94 було виявлено у РВМС хворих в період рецидиву. Спостереження цієї групи пацієнтів з рецидивуючим РС показали, що у 22% з них в період загострень виявлена активна інфекція HHV-6 (U16/U17+, U89/U90+, U94+), і тільки у 3% пацієнтів були знайдені маркери латентної HHV-6 інфекції (U16/U17-, U89/U90-, U94+). Ці результати додатково підтверджують роль інфекції HHV6 у загостреннях РС.

Первинна інфекція VZV викликає вітряну віспу (varicella), а реактивація в подальшому житті проявляється як оперізуючий лишай (zoster). До 15-річного віку інфекцію набуває 95% людей у розвинених країнах [69, 70]. Manouchehrinia et al. [69] проаналізували у мета-аналізі опубліковані дані про асоціацію VZV і РС. Більшість з сероепідеміологічних досліджень та оглядів чисельних історій хвороб, наведених у мета-аналізах, висвітлюють деякий зв'язок між VZV інфекцією і/або вітряною віспою та РС [71, 72]. Також існують дані щодо високої серопоширеності антитіл до VZV у лікворі у хворих на РС [71-73].

Це, ймовірно, відображає поліспецифічну відповідь на кілька нейротропних вірусів, таких як кір, краснуха і VZV у хворих з РС. Крім того, було відмічено, що VZV присутній у РВМС пацієнтів під час клінічного рецидиву при дослідженні за допомогою ПЛР [73]. Вірус VZV також виявлявся за допомогою електронної мікроскопії в лікворі під час загострення, хоча це не було підтверджено іншими дослідниками [74-75]. У загальнонаціональному дослідженні, проведеному на Тайвані, Kang et al., [77] спостерігали за 315 550 пацієнтів з оперізуючим герпесом і 946 650 випадково відібраних контрольних пацієнтів протягом одного року. Було виявлено, що ризик розвитку РС був у 3,63 рази більший у групі, що мала оперізуючий герпес. Цей висновок ще додатково потребує підтвердження в інших популяціях. Хоча асоціація VZV з РС не настільки очевидна, як у випадку EBV або HHV-6, це масштабне дослідження може привести до висновку, що реактивація VZV може служити також ініціатором початку захворювання РС і вимагає подальших досліджень для вивчення цього зв'язку.

### **Ендогенні ретровіруси та РС**

Ендогенні ретровіруси увійшли в геном людини мільйони років тому. В цілому, до 8% всього геному людини може складатися з ендогенних ретровірусних послідовностей. Тому не дивно з еволюційної точки зору, що ці ретровірусні послідовності, а також можливі білки, які транслюються з цих вірусних транскриптів, пов'язані як із здоров'ям, так і з хворобою. Деякі ендогенні вірусні послідовності здатні впливати на транскрипцію гена господаря або навіть трансактивувати інші віруси. На протипагу цьому, було показано, що кілька вірусів регулюють або активують транскрипцію ендогенних ретровірусних генів, таких як ген env [78, 79]. Крім того, було

висловлено припущення, що кілька герпесвірусів, таких як VZV, HSV-1, EBV і HHV-6, можуть активувати ретровірусні елементи HERV-W [78, 80].

У пацієнтів з РС були виявлені активність зворотної транскриптази та ретровірусні частинки у лептоменінгіальних клітинних лініях [78, 79]. Спочатку вважалося, що це підтверджує їхній зв'язок, але дещо відрізняється від відомих Т-клітинних лімфотропних вірусів (HTLV), тим самим пояснюючи подібність між HTLV-1-асоційованою мієлопатією/тропічним спастичним парапарезом (HAM / TSP) і РС [79, 81]. Пізніша характеристика вірусних елементів, однак, довела, що цей вірус є ендегенним, а не відомих екзогенним ретровірусом [82], і вперше він був названий асоційованим з РС ретровірусом (MSRV). Пізніше вірус був ідентифікований як нове сімейство HERVs, HERV-W [83]. Наявність HERV-W більш поширена у пацієнтів з РС, ніж у контрольних групах [84], і період присутності РНК HERV-W у лікворі пацієнтів з РС коротко- або довгостроково [85] розглядається як клінічно-прогностичний маркер захворювання [86].

Яким чином HERV можуть відігравати певну роль у патогенезі РС? Ген HERV-W env кодує білок, який називається синцитином-1. Він частіше експресується у хворих на РС, ніж у контролях мозгової тканини [87]. Синцитин-1 виявляється в астроцитах, периваскулярних макрофагах та активованій мікроглії [88]. Вона сприяє експресії цитокінів і вивільненню активних форм кисню в астроцитах, що призводить до пошкодження олігодендроцитів. Це також може викликати активацію вродженого імунітету через Toll-подібний рецептор 4 (TLR-4), що призводить до вивільнення прозапальних цитокінів [89]. Синцитин-1 може також викликати стрес ендоплазматичного ретикула в астроцитах [90]. Ці події, ініційовані синцитином-1 (можливо, збільшені внаслідок надмірної експресії HERV-W у пацієнтів з РС порівняно з контрольними), могли б сприяти нейрозапаленню та розвитку бляшок РС.

### **PC і кір**

Як вірус кору (paramyxovirus), так і вірус краснухи (togavirus) можуть викликати демієлінізуючу хвороби ЦНС. Кір є причиною підгострого склерозуючого паненцефаліту (SSPE), а краснуха є причиною прогресуючого паненцефаліту. Підвищений рівень антитіл до кору в сироватці крові та більш висока частота виявлення антитіл у лікворі зустрічається частіше у пацієнтів з РС, ніж у контрольних групах [91]. Спроби виявлення РНК кору в крові [92] та тканині мозку [93] виявилися невдалими. Проте, у вакцинованих проти вірусу кору пацієнтів з РС, були виявлені специфічні антитіла в лікворі, а у пацієнтів з РС, що хворіли на кір, спостерігалися їх більш високі показники у порівнянні з вакцинованими [94, 95]. Однак подібна тенденція рівнів сироваткових антитіл характерна і для людей, що не мають РС, згідно з популяційним дослідженням напруженості імунітету до кору, що

проводиться у Харківській області під час епідемічного підйому захворюваності 2018-2019 рр.

### **Вірус-специфічна та поліспецифічна інtrateкальна антитільна відповідь**

Єдиним лабораторним маркером у клінічній діагностиці РС є аномальне інtrateкальне продукування IgG [5, 26]. Існують два методи які використовувалися для виявлення інtrateкальних IgG антитіл при РС; вимірювання індексу IgG і виявлення олігоклональних смуг [96, 97]. Індекс IgG розраховують, визначаючи коефіцієнт лікворних і сироваткових IgG, які були скориговані при концентрації альбуміну у цих середовищах організму. Потім відокремлені молекули IgG виявляють шляхом імунофіксації або імуноблотінга. Відібрані зразки ліквору та сироватки досліджують паралельно, і позитивні результати визначаються двома або більше різними смугами IgG, виявленими в і спинномозковій рідині, і в сироватці крові. Жодна з цих методик не є специфічною для РС і може бути використана для ліквору при інших запальних захворювань ЦНС. Вимірювання індексу IgG є кількісним, тоді як виявлення олігоклональних смуг є якісним. Загалом, поліспецифічне продукування IgG в ЦНС збільшує індекс IgG, але не впливає на кількість олігоклональних смуг. Олігоклональні смуги розглядаються більше як маркер клональної антиген-специфічної активації різних В-клітинних рядів. Отже, доцільно припустити, що олігоклональні відповіді у спинномозковій рідині, повинні бути націлені на відповідний за захворювання антиген [98].

Як згадувалося, олігоклональні смуги не є специфічними для РС і спостерігаються і при інших запальних, переважно інфекційних, захворюваннях ЦНС [97-99]. Важливо, що при цих захворюваннях було показано, що олігоклональні смуги є специфічними для збудника. Ці захворювання включають, але не обмежуються перерахованими нижче патологіями: SSPE, в якому олігоклональні смуги є специфічними для вірусу кору; неврологічного захворювання (HAM/TSP) пов'язане з HTLV-1, в якому олігоклональні смуги є специфічними для HTLV-1; герпесвірусний енцефаліт, викликаний HSV-1 і в якому олігоклональні смуги специфічні для HSV-1 [99]. Розуміючи, що олігоклональні смуги зазвичай знаходяться у пацієнтів з інфекційними захворюваннями ЦНС, спокусливо вважати, що олігоклональні смуги можуть бути біомаркером для інфекційного тригера. Gilden запропонував: «якщо EBV або будь-який інший вірус спричиняє РС, то можна продемонструвати, що РС OGB містять антитіла, спрямовані проти підозрюваного агента» [95]. Було зроблено кілька спроб ідентифікувати інфекційні агенти, відповідальні за формування олігоклональної смуги при РС. Наприклад, було показано, що деякі з олігоклональних смуг є специфічними для Chlamydia pneumoniae [96, 97], EBV [13, 98] і HHV-6 [99].



У недавніх дослідженнях було виявлено, що частка (приблизно одна третина) пацієнтів з РС мала або EBV або HHV-6 специфічні олігоклональні смуги в спинномозковій рідині [98, 99]. Однією інтригуючою знахідкою є спостереження, що олігоклональні смуги при РС залишаються однаковими під час розвитку і прогресування захворювання, навіть коли В-клітини виснажуються анти-CD20 лікуванням (ритуксимабом) [100, 101].

У цьому дослідженні оцінювали зразки ліквору і було продемонстровано, що HHV-6 специфічні ОСВ, подібні до загальної кількості IgG ОСВ, залишилися незмінними протягом довгого часу. Крім того, було виявлено, що у пацієнтів з олігоклональними смугами, специфічними для вірусів герпесу, EBV або HHV-6, було менше змін на МРТ [97-99]. Цей висновок може свідчити про те, що постійна інтратекальна продукція антитіл проти вірусів герпесу, що представлені як специфічні для вірусу ОСВ в спинномозковій рідині, допомагає контролювати вірус в ЦНС. У пацієнтів, які не мають сильної інтратекальної антитільної відповіді на вірус, менше можливості контролювати його, що сприяє активації вірусу і посиленню пошкоджень ЦНС, яке відображається збільшенням кількості контрастуючих пошкоджень на МРТ. Це узгоджується з висновками про те, що у пацієнтів, які перебувають у періоді загострення, виявлено більш активну інфекцію HHV-6 [65–67].

#### *Дослідження патогенів у пацієнтів з РС*

До недавнього часу більшість зусиль із контролю та виявлення патогенів значною мірою спиралися на попереднє знання нуклеотидної послідовності відомих агентів [102]. У попередніх методиках проводилась ампліфікація цільових послідовностей із використанням вже відомих праймерів послідовностей для відомих інфекційних агентів з конкурентною ПЛР і подальшим мікрочиповим аналізом, який потім направляє пошук на конкретний заздалегіть означений агент [103]. Ця стратегія приймає очевидний рівень упередженості під час пошуку патогенів як збудників захворювання та не може виявити нових патогенів і тих, які значно відрізнялись від відомих видів через відсутність стандартизації конкретної послідовності праймерів [104].

Протягом останніх декількох десятиліть були розроблені незалежні ампліфікації нуклеїнових кислот. Метою цих методів є ампліфікація послідовностей ДНК або РНК, які виявляються тільки з уражених зразків, або у набагато більш високих рівнях порівняно зі здоровими тканинами, для подальшої ідентифікації. Дійсно, послідовності HHV-6 були знайдені у тканинах головного мозку при РС з використанням неупередженої методики, що називається диференційно-репрезентативним аналізом, який є методом субстракції на основі гібридизації для ідентифікації диференціальних фрагментів ДНК у зразках [7, 9, 26, 105]. Це один із способів ідентифікації «нових» інфекційних агентів,

які можуть бути пов'язані з РС. Інші підходи до ідентифікації нових інфекційних агентів у РС включають використання патоген-мікрочіпів [104] або секвенування платформ наступного покоління [105]. Обидва ці способи були дуже успішними у виявленні нових вірусів у здорових і вражених зразках. Незважаючи на очевидні переваги цих сучасних методів у виявленні нових патогенів, ідентифікація невідомих вірусів була більш успішною при гострих захворюваннях з активною реплікацією вірусу, наприклад, при геморагічних лихоманках або інфекціях верхніх дихальних шляхів. На відміну від цього, РС – хронічне захворювання ЦНС, яке має значні обмеження; тому якщо вірусна інфекція і є спусковим механізмом для цієї патології, то, у цьому випадку швидше за все, буде характерний низький рівень персистуючої (або латентної) інфекції та відбір відповідного зразкового матеріалу, який буде використовуватися при виявленні патогенів при РС, буде утруднений, оскільки тканина головного мозку зазвичай не може бути отримана в ранньому періоді захворювання. Спроби ідентифікувати можливі пускові агенти повинні включати локуси активних уражень, де ініціюючий агент, імовірно, все одно буде присутній [5, 89]. Ці напрями (беручи до уваги їх неупереджений характер) є перспективним при виявленні патогенів, як нових так і підтвердження присутності вже відомих імовірно асоційованих агентів при РС у мозку і в інших рідинах тіла. Виявлення антигенів герпес групи можна проводити використовуючи моно- або поліклональні антитіла [103-105]. Доцільною є імунофлюоресцентна мікроскопія, що дозволяє виявити відсоток інфікованих клітин у РВМС та зразках тканин мозку [106].

#### *Клінічні дослідження ефективності противірусного та імунологічного лікування РС*

Зрозуміло, що необхідні певні імунологічні та вірусологічні маркери для моніторингу прогресування захворювання РС і відбору пацієнтів для медикаментозної терапії. Перебіг цього захворювання досі є непередбачуваним з різним ступенем прогресуванням у різних пацієнтів, що робить спроби моделювання клінічних досліджень складними. Тому очевидно, що потрібні певні методики розподілу пацієнтів. Можливо, що асоційована тригерна вірусна інфекція відбувається за роки до клінічного початку захворювання й антивірусна терапія може не бути корисною при РС. Однак, якщо буде доведено, що вірусна інфекція пов'язана з рецидивами, то антивірусна терапія може зменшити частоту та тривалість загострень.

Було проведено декілька антивірусних клінічних досліджень у пацієнтів РС з використанням анти-герпесвірусних препаратів. Дослідження, опубліковані Besh et al., [107] у Скандинавії та Friedman et al., [108] у США оцінили вплив терапії валацикловіром, пероральною формою ацикловіру в рандомізованих, подвійних сліпих, плацебо-контрольованих випробуваннях при РС. Первинним оціночним результатом у

скандинавському дослідженні повинна була стати кількість нових активних уражень які відображає МРТ, після 24 тижнів терапії, а в американському дослідженні клінічні показники прогресування захворювання. В обох дослідження не вдалося досягти означених термінів. Проте, Vech та інші [107] виявили в аналізі підгруп, що лікування валацикловіром було пов'язано зі зменшенням кількості нових вогнищ РС у пацієнтів з високою активністю захворювання на МРТ, що визначається більш ніж одним активним ураженням на початку дослідження. Фрідман та ін. [108] прийшли до висновку, що існували тенденції (але не статистично значущі) щодо дії препарату над плацебо у важкій клінічній категорії. Слід зазначити, що ацикловір не ефективний проти HHV-6 *in vitro* [109] або *in vivo* [43, 110]. Якщо активний HHV-6 дійсно має значення у патогенезі РС, то ацикловір не має бути препаратом вибору для клінічного дослідження. Антивірусні клінічні випробування можуть бути найкращим (мабуть єдиним) способом вирішення питання про те, чи віруси відіграють певну роль у РС, якщо вірус активний під час хвороби. Однак, щоб довести або спростувати цю гіпотезу, потрібні добре розроблені ефективні протівірусні клінічні випробування із безпечними дієвими та проникними до ЦНС антивірусними препаратами. Також потрібно враховувати зміни у імунному статусу хворих на РС та використовувати доцільну терапію направлену на корегування виявлених порушень.

В лікуванні хворих на РС є відповідні рекомендації, що базуються на доказовій базі, однак потрібно використовувати індивідуалізований підхід з урахуванням клінічної форми та типу прогресування захворювання. Лікування РС поділяється на превентивну та симптоматичну терапію. Згідно з рекомендаціями «Протоколу введення хворих на РС», рекомендовано починати терапію з гормональних засобів [111]. Глюкокортикоїди є основними засобами для лікування загострень РС [111].

Попре це існує достатній досвід у використанні  $\beta$ -інтерферонів і глатирамера ацетата, які також є однією із ланок превентивної терапії РС. Ефективність глатирамера ацетату не перевищує 30-40%, і його дія впливає лише один механізм патогенезу хвороби, опосередкований Th1 [112-114].  $\beta$ -інтерферони впливають відразу на два механізми – Th1-опосередкований (зменшуючи проникність гематоенцефалічного бар'єру та змінюючи експресію ряду прозапальних субстанцій) і Th17-індукований (пригнічуючи накопичення сенсibilізованих нейтрофілів в тканини ЦНС) [113]. Ефективність  $\beta$ -інтерферонів як засобів базисної терапії РС, за даними деяких досліджень, сягає 45-50% [113]. Існує ряд публікацій, що вказують на прямий протівірусний ефект  $\beta$ -інтерферонів по відношенню до герпетичних агентів у пацієнтів з РС [10, 29, 34, 65, 114]. Мабуть, раціональне використання мікробіологічних та імунологічних тестів дозволить поліпшити підбір засобів терапії, що модифікує перебіг РС.

Однак останнім часом знову відзначається тривожна тенденція до повернення до імуносупресивних методів профілактичного лікування РС, які зазнали фіаско в недавньому минулому, поступившись місцем імунотерапії [111, 115]. Нові імуносупресивні препарати часто дають більш швидкий ефект, ніж імунотерапевтичні агенти, подібно глюкокортикоїдам під час загострень [111, 116]. Однак безпека такої терапії сумнівна, особливо – в довгостроковій перспективі [117]. На теперішній час у розвинутих країнах використовуються селективні імунодепресанти (моноклональні антитіла), все одно це викликає, хоча і зменшені, однак типові прояви зниження захисних сил та супутню активацію інфекційних агентів і характерні ризики інших уражень [116, 117]. А. Kwiatkowski та співавтори описали випадок височного некротично-геморагічного енцефаліту HSV1 етіології після призначення наталізумабу у 36 річної жінки з РС [118]. Shenoy та співавтори повідомили про HSV2 менінгіт при прийомі наталізумабу [119]. Більш того, Yao та співавтори показали, що наталізумаб призводить до підвищення репродукції HHV-6 в олигодендроцитах хворих на РС через зниження імунного захисту [120]. Schweikert і співавтори повідомили про розвиток первинної лімфоми ЦНС у пацієнта з РС, що отримував наталізумаб [121]. Як продемонстрували Costelloe та співавтори, алетмузумаб виявився декілька ефективніше ніж  $\beta$ -інтерферон при ремітуючому РС, проте в третині випадків індукував інші аутоімунні ускладнення, частіше всього – тироїдит [122]. Були описані випадки загрозуючого життю DIHS/DRESS синдрому у пацієнта з РС, що приймав мітоксантрон [123]. Як відомо, це ускладнення сьогодні пов'язують з HHV-6 інфекцією. Фінголімод може викликати ухудшення клінічної та нейровізуалізаційної картини РС, як було показано в кількох дослідженнях [24, 114]. Погіршення стану при прийомі фінголімоду можливо також внаслідок індукції реактивації герпес вірусів. Було описано розвиток VZV енцефаліту і васкулопатії церебральних судин у пацієнта з РС, який використовував цей селективний цитостатик [124].

У світлі вірусно-імунологічної теорії, подібна терапія хоч на час і призупиняє аутоімунний процес, однак не вирішує і навіть посилює інфекційну проблему. Можливо саме тому не вдається контролювати розвиток захворювання та запобігти його наслідкам. Подальші дослідження повинні включати вірусологічний та імунологічний розподіл пацієнтів для терапії з метою оцінки клінічних та лабораторних результатів.

### **Висновки**

У цьому огляді було обговорено роль вірусів, у розвитку та патогенезі РС. Незважаючи на наявність зв'язків між РС і кількома вірусами, до сьогодні не було доведено, що вірус є причиною цього неврологічного захворювання. Останнім часом переконливі докази зосереджують увагу на членах сімейства герпесвірусів, а саме EBV і HHV-6.

Оскільки ці віруси є широко розповсюдженими серед людства, це створює унікальні проблеми у встановленні причинно-наслідкового зв'язку з цією (або будь-якою) хворобою. Виділення інфекційного агента з тканини враженої РС, такого як активні бляшки в ЦНС, виявлення вірусного навантаження в РВМС і підвищення гуморальної та клітинної імунної відповіді на ці віруси в периферичній крові та лікворі є вагомими аргументами щодо підтвердження впливу вірусів в якості тригерів у процесі захворювання. У цьому напрямі вже зроблені перші кроки, проте ще дуже мало відомо про ефективність противірусного підходу до лікування. З огляду на це перспективною представляється противірусна терапія при цій хворобі.

### References

1. Ahlgren C, Oden A, Toren K. et al. Multiple sclerosis incidence in the era of measles-mumps-rubella mass vaccinations . *Acta Neurol Scand.* 2013. № 119. P. 313–320.
2. Baranzini SE, Mudge J, van Velkinburgh J. et al. Genome, epigenome and RNA sequences of monozygotic twins discordant for multiple sclerosis . *Nature.* 2010. № 464. P. 1351–1356.
3. Tarlinton RE, Khaibullin T, Granatov E. The Interaction between viral and environmental risk factors in the pathogenesis of Multiple Sclerosis . *Int J Mol Sci.* 2019 Jan; № 20(2). P. 303-341.
4. Krone B, Grange JM. Multiple sclerosis: are protective immune mechanisms compromised by a complex infectious background? . *Autoimmune Dis.* 2011. P. 708–750.
5. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J. Multiple sclerosis (Review) . *Lancet.* 2018 Apr 21; № 391. P. 1622-1636.
6. Pol S, Schweser F, Bertolino N. et al. Characterization of leptomeningeal inflammation in rodent experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) model of multiple sclerosis . *Exp Neurol.* 2019 Apr. № 314. P. 82-90.
7. Maltsev DV. Herpes virus neuroinfection in humans: [Monograph]. Kyiv: Center for Educational Literature. 2015. pp. 371–445.
8. Mentis AA, Dardiotis E, Grigoriadis N. et al. Viruses and endogenous retroviruses in multiple sclerosis: From correlation to causation . *Acta Neurol Scand.* 2017 Dec №136(6). P. 606-616.
9. Abdelhak A, Weber MS, Tumani H. Primary Progressive Multiple Sclerosis: Putting Together the Puzzle . *Front Neurol.* 2017 May № 31. P. 234-265.
10. Pormohammad A, Azimi T, Falah F. et al. Relationship of human herpes virus 6 and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis . *J Cell Physiol.* 2018 Apr № 233(4). P. 2850-2862.
11. Geginat J, Paroni M, Pagani M. et al. The Enigmatic Role of Viruses in Multiple Sclerosis: Molecular Mimicry or Disturbed Immune Surveillance? . *Trends Immunol.* 2017. № 38(7). P. 498-512.
12. Ramasamy R, Joseph B, Whittall T. Potential molecular mimicry between the human endogenous retrovirus W family envelope proteins and myelin proteins in multiple sclerosis . *Immunol Lett.* 2017. № 183. P. 79-85.
13. Dreyfus DH, Farina A, Farina GA. Molecular mimicry, genetic homology, and gene sharing proteomic "molecular fingerprints" using an EBV (Epstein-Barr virus)-derived microarray as a potential diagnostic method in autoimmune disease . *Immunol Res.* 2018. № 66(6). P. 686-695.
14. Langer-Gould A, Wu J, Lucas R. et al. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and multiple sclerosis susceptibility: A multiethnic study . *Neurology.* 2017. № 89(13). P. 1330-1337.
15. Jog NR, McClain MT, Heinlen LD. et al. Epstein Barr virus nuclear antigen 1 (EBNA-1) peptides recognized by adult multiple sclerosis patient sera induce neurologic symptoms in a murine model . *J Autoimmun.* 2019. № 9. P. 102- 133.
16. Simon KC, Yang X, Munger KL. et al. EBNA1 and LMP1 variants in multiple sclerosis cases and controls . *Acta Neurol Scand.* 2011. № 124(1). P. 53-8.
17. Rabinstein A. A. Herpes Virus Encephalitis in Adults: Current Knowledge and Old Myths. *Neurol Clin.* 2017. N 35 (4). P. 695–705. doi: 10.1016/j.ncl.2017.06.006.
18. Vanderlugt C. L., Miller S. D. Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy / *Nat Rev Immunol.* 2002. N 2. P. 85–95.
19. Cornaby C, Gibbons L, Mayhew V. et al. B cell epitope spreading: mechanisms and contribution to autoimmune diseases . *Immunol Lett.* 2015. № 163(1). P. 56-68.
20. Mentis AA, Dardiotis E, Grigoriadis N. et al. Viruses and Multiple Sclerosis: From Mechanisms and Pathways to Translational Research Opportunities . *Mol Neurobiol.* 2017. № 54(5). P. 234-251.
21. Robinson AP, Harp CT, Noronha A. et al. The experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) model of MS: utility for understanding disease pathophysiology and treatment . *Handb Clin Neurol.* 2014. № 122. P. 73-89.

22. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis . *Nat Rev Immunol*. 2015. № 15(9). P. 545-558.
23. Wekerle H. B cells in multiple sclerosis . *Autoimmunity*. 2017. № 50(1). P. 57-60.
24. Elyaman W, Khoury SJ. Th9 cells in the pathogenesis of EAE and multiple sclerosis . *Semin Immunopathol*. 2017. № 39(1). P. 79-87.
25. Glatigny S, Bettelli E. Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE) as Animal Models of Multiple Sclerosis (MS) . *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018. № 1. P. 8- 21.
26. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review . *Eur J Neurol*. 2019. № 26(1). P. 27-40.
27. Epstein DJ, Dunn J, Deresinski S. Infectious Complications of Multiple Sclerosis Therapies: Implications for Screening, Prophylaxis, and Management . *Open Forum Infect Dis*. 2018. № 5(8). P. 174-186.
28. Cusick MF, Libbey JE, Fujinami RS. Multiple sclerosis: autoimmunity and viruses . *Curr Opin Rheumatol*. 2013. № 25(4). P. 496-501.
29. Foxman E. F, Iwasaki A. Genome-virome interactions: examining the role of common viral infections in complex disease. *Nat Rev Microbiol*. 2011. N 9. P. 254–264.
30. Thorley-Lawson DA. Epstein-Barr virus: exploiting the immune system . *Nat Rev Immunol*. 2001. № 1. P. 75–82.
31. Langer-Gould A, Wu J, Lucas R. et al. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and multiple sclerosis susceptibility: A multiethnic study . *Neurology*. 2017. № 89 (13). P. 1330-1337.
32. Fierz W. Multiple sclerosis: an example of pathogenic viral interaction? *Virol J*. 2017. № 14 (1). P. 42.
33. Otto C, Oltmann A, Stein A. et al. Intrathecal EBV antibodies are part of the polyspecific immune response in multiple sclerosis . *Neurology*. 2011. № 76. P. 1316–1321.
34. Lassmann H, Niedobitek G, Aloisi F. et al. Epstein-Barr virus in the multiple sclerosis brain: a controversial issue—report on a focused workshop held in the Centre for Brain Research of the Medical University of Vienna . *Austria. Brain*. 2011. № 134. P. 2772–2786.
35. Morandi E, Jagessar SA, Hart BA. et al. EBV Infection Empowers Human B Cells for Autoimmunity: Role of Autophagy and Relevance to Multiple Sclerosis . *J Immunol*. 2017. № 199 (2). P. 435–448.
36. Willis SN, Stadelmann C, Rodig SJ. et al. Epstein-Barr virus infection is not a characteristic feature of multiple sclerosis brain . *Brain*. 2009. № 132. P. 3318–3328.
37. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G. et al. An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis . *PLoS One*. 2010. № 5. P. 23-25.
38. Nielsen TR, Rostgaard K, Askling J. et al. Effects of infectious mononucleosis and HLA-DRB1\*15 in multiple sclerosis . *Mult Scler*. 2009. № 15. P. 431–436.
39. Sheik-Ali S. Infectious mononucleosis and multiple sclerosis - Updated review on associated risk . *Mult Scler Relat Disord*. 2017. № 14. P. 56-59.
40. Ascherio A., Munger K. L. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol*. 2007. N 61. P. 288–299.
41. Downham C, Visser E, Vickers M. et al. Season of infectious mononucleosis as a risk factor for multiple sclerosis: A UK primary care case-control study . *Mult Scler Relat Disord*. 2017. № 17. P. 103-106.
42. Wang YF, He DD, Liang HW. et al. The identification of up-regulated ebv-miR-BHRF1-2-5p targeting MALT1 and ebv-miR-BHRF1-3 in the circulation of patients with multiple sclerosis . *Clin Exp Immunol*. 2017. N 189 (1). P. 120–126. doi: 10.1111/cei.12954.
43. Hollsberg P, Kusk M, Bech E. Presence of Epstein-Barr virus and human herpesvirus 6B DNA in multiple sclerosis patients: associations with disease activity . *Acta Neurol Scand*. 2005. № 112. P. 395–402.
44. Höllsberg P, Haahr S. Multiple sclerosis is linked to Epstein-Barr virus infection . *Rev Med Virol*. 2006. № 16(5). P. 297-310.
45. Sotelo J., Ordonez G., Pineda B. Varicella-zoster virus at relapses of multiple sclerosis. *J Neurol*. 2007. № 254. P. 493–500.
46. Alvarez R, Cour I, Kanaan A. et al. Detection of viral genomes of the Herpesviridae family in multiple sclerosis patients by means of the polymerase chain reaction (PCR) . *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2000. № 18. P. 223–228.
47. Hassani A, Corboy JR, Al-Salam S. et al. Epstein-Barr virus is present in the brain of most cases of multiple sclerosis and may engage more than just B cells . *PLoS One*. 2018. № 13(2). P. 237-254.
48. Sanders VJ, Felisan S, Waddell A. et al. Detection of herpesviridae in postmortem multiple sclerosis brain

tissue and controls by polymerase chain reaction . *J Neurovirol.* 1996. № 2(4). P. 249-258.

49. Alvarez-Lafuente R, García-Montojo M, De Las Heras V. et al. Herpesviruses and human endogenous retroviral sequences in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients . *Mult Scler.* 2008. № 14(5). P. 595-601.

50. Denne C, Kleines M, Dieckhöfer A. et al. Intrathecal synthesis of anti-viral antibodies in pediatric patients . *Eur J Paediatr Neurol.* 2007. № 11(1). P. 29-34.

51. Mancuso R, Hernis A, Cavarretta R. et al. Detection of viral DNA sequences in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis . *J Med Virol.* 2010. № 82(6). P. 1051-1057.

52. Hogestyn JM, Mock DJ, Mayer-Proschel M. Contributions of neurotropic human herpesviruses herpes simplex virus 1 and human herpesvirus 6 to neurodegenerative disease pathology . *Neural Regen Res.* 2018. № 13(2) P. 211-221.

53. Moore FG, Wolfson C. Human herpes virus 6 and multiple sclerosis (Review) . *Acta Neurol Scand.* 2002. № 106(2). P. 63-83.

54. Voumvourakis KI, Kitsos DK, Tsiodras S. et al. Human herpesvirus 6 infection as a trigger of multiple sclerosis . *Mayo Clin Proc.* 2010. № 85(11). P. 1023-30.

55. Sola P, Merelli E, Marasca R. et al. Human herpesvirus 6 and multiple sclerosis: survey of anti-HHV-6 antibodies by immunofluorescence analysis and of viral sequences by polymerase chain reaction . *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993. № 56. P. 917-919.

56. Czarnowska A, Kapica-Topczewska K, Zajkowska O. et al. Herpesviridae Seropositivity in Patients with Multiple Sclerosis: First Polish Study . *Eur Neurol.* 2018. № 80(5-6). P. 229-235.

57. Wilborn F, Schmidt CA, Brinkmann V. et al. A potential role for human herpesvirus type 6 in nervous system disease . *J Neuroimmunol.* 1994. № 49. P. 213-214.

58. Ramroodi N, Sanadgol N, Ganjali Z. et al. Monitoring of active human herpes virus 6 infection in Iranian patients with different subtypes of multiple sclerosis . *J Pathog.* 2013. № 19. P.49-52.

59. Lisitsyn N, Lisitsyn N, Wigler M. Cloning the differences between two complex genomes. *Science.* 1993. № 259. P. 946-951.

60. Oikonen M, Laaksonen M, Aalto V. et al. Temporal relationship between environmental influenza A and Epstein-Barr viral infections and high multiple sclerosis relapse occurrence . *Mult Scler.* 2011. № 17. P. 672-680.

61. Buljevac D, Flach HZ, Hop WC. et al. Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations . *Brain.* 2002. № 125. P. 952-960.

62. Mailand MT, Frederiksen JL. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review . *J Neurol.* 2017. № 264(6). P. 1035-1050.

63. Confavreux C, Suissa S, Saddier P. et al. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group . *N Engl J Med.* 2001. № 344. P. 319-326.

64. Farez M. F., Correale J. Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2011. № 258. P. 1197-1206.

65. Berti R, Brennan MB, Soldan SS. et al. Increased detection of serum HHV-6 DNA sequences during multiple sclerosis (MS) exacerbations and correlation with parameters of MS disease progression . *J Neurovirol.* 2002. № 8. P. 250-256.

66. Chapenko S, Millers A, Nora Z. et al. Correlation between HHV-6 reactivation and multiple sclerosis disease activity . *J Med Virol.* 2003. № 69. P. 111-117.

67. Alvarez-Lafuente R, De las Heras V, Bartolome M. et al. Relapsing-remitting multiple sclerosis and human herpesvirus 6 active infection . *Arch Neurol.* 2004. № 61. P. 1523-1527.

68. Rotola A, Ravaioli T, Gonelli A. et al. U94 of human herpesvirus 6 is expressed in latently infected peripheral blood mononuclear cells and blocks viral gene expression in transformed lymphocytes in culture . *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998. № 95. P. 13911-13916.

69. Manouchehrinia A, Tanasescu R, Kareem H. et al. Prevalence of a history of prior varicella/herpes zoster infection in multiple sclerosis . *J Neurovirol.* 2017. № 23(6). P. 839-844.

70. Hernández-González O, Martínez-Palomo A, Sotelo J. et al. Varicella-Zoster Virus in Cerebrospinal Fluid at Relapses of Multiple Sclerosis is Infective in Vitro . *Arch Med Res.* 2018. № 49(5). P. 350-355.

71. Jarius S, Eichhorn P, Franciotta D. et al. The MRZ reaction as a highly specific marker of multiple sclerosis: re-evaluation and structured review of the literature . *J Neurol.* 2017. № 264(3). P. 453-466.

72. Kattimani Y, Veerappa AM. Complex interaction between mutant HNRNPA1 and gE of varicella zoster virus in pathogenesis of multiple sclerosis . *Autoimmunity.* 2018. № 51(4). P. 147-151.

73. Badihian S, Manouchehri N, Badihian N. More evidence is needed to show any role of cytomegalovirus and varicella zoster virus in pathogenesis of multiple

- sclerosis . *J Neuroimmunol.* 2017. № 15 (313). P. 123-124.
74. Marrie RA, Wolfson C. Multiple sclerosis and varicella zoster virus infection: a review . *Epidemiol Infect.* 2001. Vol. 127. № 2. P. 315-25.
75. Sotelo J, Martinez-Palomo A, Ordonez G. et al. Varicella-zoster virus in cerebrospinal fluid at relapses of multiple sclerosis . *Ann Neurol.* 2008. № 63. P. 303–311.
76. Burgoon MP, Cohrs RJ, Bennett JL. et al. Varicella zoster virus is not a disease-relevant antigen in multiple sclerosis . *Ann Neurol.* 2009. № 65. P. 474–479.
77. Kang JH, Sheu JJ, Kao S. et al. Increased risk of multiple sclerosis following herpes zoster: a nationwide, population-based study . *J Infect Dis.* 2011. № 204. P. 188–192.
78. Perron H, Bernard C, Bertrand JB. et al. Endogenous retroviral genes, Herpesviruses and gender in Multiple Sclerosis . *J Neurol Sci.* 2009. № 286. P. 65–72.
79. Emmer A, Staege MS, Kornhuber ME. The retrovirus/superantigen hypothesis of multiple sclerosis . *Cell Mol Neurobiol.* 2014. № 34(8). P. 1087-1096.
80. Mostafa A, Jalilvand S, Shoja Z. Multiple sclerosis-associated retrovirus, Epstein-Barr virus, and vitamin D status in patients with relapsing remitting multiple sclerosis . *J Med Virol.* 2017. № 89(7). P. 1309-1313.
81. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects . *Curr Opin Neurol.* 2018. № 31(6). P. 752-759
82. Perron H, Garson JA, Bedin F. et al. Molecular identification of a novel retrovirus repeatedly isolated from patients with multiple sclerosis. The Collaborative Research Group on Multiple Sclerosis . *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997. № 94. P. 7583–7588.
83. Blond JL, Beseme F, Duret L. et al. Molecular characterization and placental expression of HERV-W, a new human endogenous retrovirus family . *J Virol.* 1999. № 73. P. 1175–1185.
84. Hon GM, Erasmus RT, Matsha T. Multiple sclerosis-associated retrovirus and related human endogenous retrovirus-W in patients with multiple sclerosis: a literature review . *J Neuroimmunol.* 2013. № 263(1-2). P. 8-12.
85. Ramasamy R, Joseph B, Whittall T. Potential molecular mimicry between the human endogenous retrovirus W family envelope proteins and myelin proteins in multiple sclerosis . *Immunol Lett.* 2017. № 183. P. 79-85.
86. Charvet B, Reynaud JM, Gourru-Lesimple G. et al. Induction of Proinflammatory Multiple Sclerosis-Associated Retrovirus Envelope Protein by Human Herpesvirus-6A and CD46 Receptor Engagement . *Front Immunol.* 2018. № 9. P. 2803-2809.
87. Morandi E, Tarlinton RE, Tanasescu R. et al. Human endogenous retroviruses and multiple sclerosis: Causation, association, or after-effect? . *Mult Scler.* 2017. № 23(8). P. 1050-1055.
88. Küry P, Nath A, Créange A. Human Endogenous Retroviruses in Neurological Diseases . *Trends Mol Med.* 2018. № 24(4). P. 379-394.
89. Brütting C, Emmer A, Kornhuber M. et al. A survey of endogenous retrovirus (ERV) sequences in the vicinity of multiple sclerosis (MS)-associated single nucleotide polymorphisms (SNPs) . *Mol Biol Rep.* 2016. № 43(8). P. 827-36.
90. de Luca V, Martins Higa A, Malta Romano C. et al. Cross-reactivity between myelin oligodendrocyte glycoprotein and human endogenous retrovirus W protein: nanotechnological evidence for the potential trigger of multiple sclerosis . *Micron.* 2019. № 120. P. 66-73.
91. Adams J. M. Measles antibodies in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 1967. № 17. P. 707.
92. Brankin B, Osman M, Herlihy L. et al. Failure to detect measles virus RNA, by reverse transcription-polymerase chain reaction, in peripheral blood leucocytes of patients with multiple sclerosis . *Mult Scler.* 1996. № 1. P. 204–206.
93. Geeraedts F, Wilczak N, van Binnendijk R. et al. Search for morbillivirus proteins in multiple sclerosis brain tissue . *J. Neuroreport.* 2004. № 15. P. 27–32
94. Ahlgren C, Oden A, Haghighi S. et al. The effect of live, attenuated measles vaccine and measles infection on measles antibody levels in serum and CSF of patients with multiple sclerosis or clinically isolated syndrome . *J Neuroimmunol.* 2011. № 235. P. 98–103.
95. Abboud H, Hill E, Siddiqui J, Serra A. et al. Neuromodulation in multiple sclerosis . *Mult Scler.* 2017. № 23(13). P. 1663-1676.
96. Harris VK, Stark J, Vyshkina T. et al. Phase I Trial of Intrathecal Mesenchymal Stem Cell-derived Neural Progenitors in Progressive Multiple Sclerosis . *EBioMedicine.* 2018. № 29. P. 23-30.
97. Fainardi E., Castellazzi M., Tamborino C. et al. Chlamydia pneumoniae-specific intrathecal oligoclonal antibody response is predominantly detected in a subset of multiple sclerosis patients with progressive forms . *J Neurovirol.* 2009. № 15. P. 425–433.
98. Franciotta D, Di Stefano AL, Jarius S. et al. Cerebrospinal BAFF and Epstein-Barr virus-specific

oligoclonal bands in multiple sclerosis and other inflammatory demyelinating neurological diseases . J Neuroimmunol. 2011. № 230. P. 160–163.

99. Virtanen JO, Pietilainen-Nicklen J, Uotila L. et al. Intrathecal human herpesvirus 6 antibodies in multiple sclerosis and other demyelinating diseases presenting as oligoclonal bands in cerebrospinal fluid . J Neuroimmunol. 2011. № 237. P. 93–97.

100. Salzer J, Svenningsson R, Alping P. et al. Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy . Neurology. 2016. № 87(20). P. 2074–2081.

101. Hu Y, Nie H, Yu HH. et al. Efficacy and safety of rituximab for relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis . Autoimmun Rev. 2019. № 18(5). P. 542–548.

102. Whitley R. The new age of molecular diagnostics for microbial agents. N Engl J Med. 2008. № 358. P. 988–989.

103. Wang D, Coscoy L, Zylberberg M. et al. Microarray-based detection and genotyping of viral pathogens . Proc Natl Acad Sci USA. 2002. № 99. P. 15687–15692.

104. Palacios G, Quan PL, Jabado OJ. et al. Panmicrobial oligonucleotide array for diagnosis of infectious diseases . Emerg Infect Dis. 2007. № 13. P. 73–81.

105. Palacios G, Druce J, Du L. et al. A new arenavirus in a cluster of fatal transplant-associated diseases . N Engl J Med. 2008. № 358. P. 991–998.

106. Karpishchenko AI. Medical laboratory technology: [Guide to clinical laboratory diagnostics in 2 volumes]. T. 2. . GEOTAR-Media. 2013. P. 548–549.

107. Bech E, Lycke J, Gadeberg P. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled MRI study of anti-herpes virus therapy in MS . Neurology. 2002. № 58(1). P. 31–36.

108. Friedman JM, Bove R, Alwan S. et al. Management of multiple sclerosis during pregnancy and the reproductive years: a systematic review . Obstet Gynecol. 2014. № 124(6). P. 1157–1168.

109. Lycke J. Trials of antivirals in the treatment of multiple sclerosis . Acta Neurol Scand. 2017. № 136. P. 45–48.

110. Morre SA, van Beek J, De Groot CJ. et al. Epstein-Barr virus present in the CNS of patients with MS? . J Neurology. 2001. № 56. P. 692.

111. Montalban X, Gold R, Thompson AJ. et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological

treatment of people with multiple sclerosis . Mult. Scler., 2018. № 24(2). P. 96–120.

112. La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M. et al. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis . Cochrane Database Syst Rev. 2016. № 11. P. 45–56

113. Cohen J, Belova A, Selmaj K. et al. Equivalence of Generic Glatiramer Acetate in Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial . JAMA Neurol. 2015. № 72(12)/ P. 1433–1441.

114. Signori A, Gallo F, Bovis F. et al. Long-term impact of interferon or Glatiramer acetate in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis . Mult Scler Relat Disord. 2016. № 6. P. 57–63.

115. Kaltsatou A, Flouris AD. Impact of pre-cooling therapy on the physical performance and functional capacity of multiple sclerosis patients: A systematic review . Mult Scler Relat Disord. 2019. № 27. P. 419–423.

116. Federle L, Puthenparampil M, Stenta G. et al. Alemtuzumab as rescue therapy in case of multiple sclerosis rebound following Natalizumab break: Clinical case and literature review . Mult Scler Relat Disord. 2019. № 30. P. 262–264.

117. Song Y, Lao Y, Liang F. et al. Efficacy and safety of siponimod for multiple sclerosis: Protocol for a systematic review and meta-analysis . Medicine (Baltimore). 2019. № 98(34). P. 1541–1545.

118. Kwiatkowski A, Gallois J, Bilbault N. et al. Herpes encephalitis during natalizumab treatment in multiple sclerosis . Mult. Scler. 2012. Vol. 18 (6). P. 909–911.

119. Shenoy ES, Mylonakis E, Hurtado RM. et al. Natalizumab and HSV meningitis . J. Neurovirol. 2011. Vol. 17 (3). P. 288–290.

120. Yao K, Gagnon S, Akhyani N. et al. Reactivation of human herpesvirus-6 in natalizumab treated multiple sclerosis patients . PLoS One. 2008. Vol. 3 (4). P. 2028–2034.

121. Schweikert A, Kremer M, Ringel F. et al. Primary central nervous system lymphoma in a patient treated with natalizumab . Ann. Neurol. 2009. Vol. 66 (3). P. 403–406.

122. Costelloe L, Jones J, Coles A. Secondary autoimmune diseases following alemtuzumab therapy for multiple sclerosis . Expert Rev. Neurother. 2012. Vol. 12 (3). P. 335–341.

123. Caruso A., Vecchio R., Patti F., Neri S. Drug rash with eosinophilia and systemic signs syndrome in a patient with multiple sclerosis . Clin. Ther. 2009. Vol. 31 (3). P. 580–584.

124. Aramideh Khouy R, Karampoor S, Keyvani H. et al. The frequency of varicella-zoster virus infection in patients with multiple sclerosis receiving fingolimod. *J Neuroimmunol.* 2019. № 328. P. 94-97.

**Relationship of viral infections and multiple sclerosis. Modern trends in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis**

**Davydova T., Volyanskiy A.**

Multiple sclerosis (MS) is a polyetiopathological disease that develops as an interaction between the immune system and external factors in genetically susceptible individuals. There is growing evidence that viruses can play a role in the pathogenesis of MS, acting as external triggers. However, it is not fully known whether a single virus is causal or several viruses can act as an impulse to the development of the disease. We examined the association of various viruses with MS, focusing on two herpesviruses: human herpesvirus 6 (HHV-6) and Epstein-Barr virus (EBV). In recent years, the researchers have indicated that these two agents had the greatest impact as possible co-factors in the development of the disease. The most important evidence in favor HHV-6 and EBV association is the link between symptoms infectious mononucleosis and the persistent chronic process caused by EBV and HHV-6 with MS, serological data and viral load detection in MS patients. But it is known that the mononucleosis symptoms can be caused by other members of the herpes group. HHV-6 is significantly more likely detected in MS plaques, in contrast to EBV, in comparison with the results studies brain tissue and non-MS patients. And it was observed HHV-6 activation during MS relapses. Herpes viral load peripheral blood mononuclear cells (PBMCs), primarily EBV and HHV-6, was significantly higher in patients with MS than in the control group and was combined with changes in some parameters cellular and humoral immunity, significantly increasing in relapse periods of the disease. In this review, we propose new strategies, including the development of promising directions virological and immunological protocols MS diagnosis and treatment and formation clinical trials tactics, to find out the roles of different viruses and autoimmune processes in the MS pathogenesis to find a recovery algorithm for improving the life quality and possible MS problem solution. For the large-scale clinical studies that could confirm or refute viruses participation in the MS pathogenesis, especially herpes, the advisability of antiviral and immunotherapy, we offer the method of direct immunofluorescence, which has a number of advantages: speed processing; the ability to investigate the viral load in the affected cells in the body fluids and tissues; highly specific; informative and economically sound. **Conclusions.** This review discussed the role of infectious agents, mostly viruses, in the MS development and pathogenesis. Despite the presence links between MS and several viruses, it has not been proven that the virus is the cause of this neurological disease. Recently strong evidence focuses on the herpesvirus family member, such as EBV and HHV-6.

Because these viruses are widespread among humankind, it creates unique challenges in establishing causation with MS. The isolation of the predicted agent from MS affected tissue, such as active plaques in the CNS; viral load PBMCs; and increasing the humoral and cellular immune response to these viruses in peripheral blood and liquor are strong arguments in support these viruses as triggers in the disease process. After all, only due to well-controlled trials of antiviral treatment causative or other pathogenetic link between these viruses and MS can be established.

**Keywords:** multiple sclerosis; herpes; Epstein-Barr virus