

# ЦИТОКИНЫ И ГЕРПЕСВИРУСЫ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ У ДЕТЕЙ

Г.Ф. Железникова, Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, А.В. Суровцева,  
Н.Е. Монахова

ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Ранее установлено (Г.П. Иванова, 2012), что у подростков хроническое течение лейкоэнцефалита, обусловленное неадекватным ответом системы цитокинов на сочетание двух герпесвирусов (ГВ) — EBV и HHV-6, в 44% случаев приводит к развитию РС. Цель исследования состояла в характеристике ответа цитокинов у детей с РС с одновременным скринингом наличия у них активной ГВ-инфекции. Под наблюдением были 39 детей с диагнозом «РС»; из них 34 переносили рецидивирующий-ремиттирующий (РР) РС, а 5 имели прогрессирующее течение РС (ПРС). Концентрации цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$  и IL-4 определяли в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) методом ИФА, ДНК ГВ выявляли в ПЦР. Цитокиновый статус детей с РС имел отличия в зависимости от фазы болезни, клинической тяжести обострения и течения процесса. Период обострения РРРС ассоциирован с накоплением в крови IL-8, IL-10 и IL-6, модуляциями индекса IFN $\gamma$ /IL-4 по мере роста клинической тяжести обострения. Тяжелое обострение болезни у детей с ПРС сопровождалось усилением системного ответа IL-8. ДНК герпесвирусов выявлена у 27 из 39 (69%) пациентов в крови и у 17 (44%) в ЦСЖ, с доминированием EBV (93%), часто в сочетании с HHV-6. В периоде обострения частота обнаружения ДНК ГВ нарастала в 2–3 раза по сравнению с периодом ремиссии. В отличие от детей с РРРС, у всех 5 пациентов с ПРС обнаружена микст-инфекция из 3–4 герпесвирусов. По совокупности результатов исследования можно заключить, что ГВ-инфекция играет важную роль в патогенезе РС у подростков, участвуя в обострении и прогрессии болезни путем воздействия на системный ответ цитокинов. Среди ГВ доминирует EBV-инфекция, однако риск развития РС резко нарастает при сочетании EBV с другим лимфотропным вирусом — HHV-6.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, герпесвирусы, иммунный ответ, цитокины, ВЭБ-инфекция, дети.

## CYTOKINES AND HERPESVIRUSES IN CHILDREN WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Zheleznikova G.F., Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Surovtseva A.V., Monakhova N.E.

Scientific and Research Institute of Children's Infections, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** It was determined earlier (G.P. Ivanova, 2012) that a chronic course of leukoencephalitis in teenagers caused by inadequate response of cytokine system to the combination of two herpesviruses (HV) — EBV and HHV-6, leads to the development of multiple sclerosis (MS) in 44% of cases. The research objective was to characterize the cytokine response in children with MS with simultaneous screening of the presence of active HV infections. 39 children with the diagnosis “MS” were under observation, 34 of them had relapsing-remitting (RR) MS, and 5 children had a progressing course of MS (PMS). Concentration of cytokines IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , and IL-4 was identified in blood se-

---

**Адрес для переписки:**

Железникова Галина Федоровна  
197002, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 9,  
ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России.  
Тел.: 8 905 267-41-32 (моб.).  
E-mail: zheleznikova.galina@gmail.com

**Contacts:**

Galina F. Zheleznikova  
194223, Russian Federation, St. Petersburg, Prof. Popova str., 9,  
Scientific and Research Institute of Children's Infections.  
Phone: 8 905 267-41-32 (mobile).  
E-mail: zheleznikova.galina@gmail.com

**Библиографическое описание:**

Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Суровцева А.В.,  
Монахова Н.Е. Цитокины и герпесвирусы при рассеянном склерозе  
у детей // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 4. С. 349–358.  
doi: 10.15789/2220-7619-2015-4-349-358

**Citation:**

Zheleznikova G.F., Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Surovtseva A.V.,  
Monakhova N.E. Cytokines and herpesviruses in children with multiple  
sclerosis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet,  
2015, vol. 5, no. 4, pp. 349–358. doi: 10.15789/2220-7619-2015-4-349-358

rum and cerebrospinal liquid (CSF) by enzyme-linked immunosorbent assay, HV DNA was revealed by PCR. Cytokine status in children with MS had some differences depending on the phase of the disease, clinical severity of the relapse and the course of MS. The relapse phase of RRMS was associated with the accumulation of IL-8, IL-10, and IL-6 in the blood, and index IFN $\gamma$ /IL-4 modulations in accordance with the clinical severity of the relapse. A severe aggravation of the disease in children with PMS was accompanied by the increase of IL-8 system response. HV DNA was revealed in 27 patients from 39 ones (69%) in blood and in 17 patients (44%) in CSF with the predominance of EBV (93%), frequently in combination with HHV-6. During an acute period the frequency of HV DNA identification increased 2–3 times to compare with the remission period. Unlike children with RRMS, a mixed-infection of 3–4 herpes viruses was revealed in all 5 patients with PMS. According to the results summary it is possible to make a conclusion that HV-infection has an important role in MS pathogenesis in teenagers, taking part in the aggravation and progression of the disease by its effect on the cytokine system response. EBV-infection dominates among HV, however the risk of MS development increases to a great extent in the case of EBV association with another lymphotropic virus — HHV-6.

**Key words:** multiple sclerosis, herpesviruses, immune responses, cytokines, EBV-infection, children.

## Введение

Рассеянный склероз (РС) — хроническое воспалительно-демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), чаще развивается в молодом возрасте, характеризуется прогрессирующим течением с нарастанием неврологического дефицита, приводящим к инвалидизации, с возможным летальным исходом. Основным вариантом течения РС — рецидивирующий-ремиттирующий (PPPC) — развивается более чем в 80% случаев, но наименее благоприятны прогрессирующие формы рассеянного склероза (ПРС) (вторично прогрессирующий, первично прогрессирующий и прогрессирующий с обострениями). РС причисляют к аутоиммунным заболеваниям ЦНС, но в последнее десятилетие все большее внимание привлекает участие инфекционных агентов, в частности, вирусов группы герпес в этиопатогенезе РС. Известны два наиболее реальных кандидата на эту роль — вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ, EBV) и вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6, HHV-6), обладающие способностью к молекулярной мимикрии и индукции Т-клеток с двойной специфичностью: к пептидам вируса и основному белку миелина (ОБМ). Важно, что среди перекрестно реагирующих Т-клеток имеются CD8<sup>+</sup> ЦТЛ, которые способны вызывать прямое повреждение олигодендроцитов, экспрессирующих одновременно ОБМ и HLA I класса [12]. Обострения РС связывают с реактивацией EBV вследствие дефицита Т-клеточного контроля репликации латентного вируса, что особенно важно в начальной стадии болезни [18, 19].

Особую медико-социальную проблему представляет РС у детей. Комплексное исследование вирусных лейкоэнцефалитов (ЛЭ) показало, что хроническое течение болезни у подростков, чаще всего обусловленное сочетанием EBV и HHV-6, в 44% случаев приводит к развитию РС [10]. При этом хроническое течение ЛЭ тесно связано с дефицитом ответа системы цитокинов на вирусную инфекцию [5]. В на-

стоящее время активно изучается роль цитокинов врожденного и адаптивного иммунитета в патогенезе РС, однако данные о связи ответа цитокинов с клиническими параметрами РС противоречивы [20, 26].

Цель исследования состояла в характеристике системного и локального ответа цитокинов при разных клинических проявлениях РС, с одновременным скринингом наличия активной герпесвирусной инфекции.

## Материалы и методы

Иммунологическое обследование проведено 39 детям в возрасте от 9 до 17 лет, поступившим в отделение нейроинфекций и органической патологии нервной системы НИИДИ с диагнозом «РС», которые в дальнейшем наблюдались в СПб Центре рассеянного склероза (руководитель — к.м.н. Евдошенко Е.П.). Основную группу обследованных больных составили дети с PPPC (n = 34), пятеро подростков в возрасте от 14 до 17 лет имели ПРС с давностью болезни менее 2 лет. Клинико-неврологическое обследование пациентов включало балльную оценку неврологического статуса по международной расширенной шкале степени инвалидизации (EDSS). Концентрации цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$  и IL-4 определяли в сыворотке крови и ЦСЖ методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью тест-систем ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург). Содержание в сыворотках крови общего иммуноглобулина E (IgE) определяли методом ИФА с помощью тест-систем ООО «Алкор Био» (Санкт-Петербург). Контрольную группу составили практически здоровые дети соответствующего возраста (n = 10). Серологическая диагностика герпесвирусной инфекции включала определение вирусспецифических антител классов IgM и IgG в ИФА с применением тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск). Образцы сывороток крови и ЦСЖ пациентов тестировали также на присутствие ДНК гер-

песвирусов 1, 2, 3, 4, 5 и 6-го типов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2003–2007 и Statistica 7 для Windows. Оценку достоверности различий осуществляли с помощью параметрических и непараметрических методов вариационной статистики. Достоверными различия считали при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Цитокины в сыворотке крови и ликворе детей с рассеянным склерозом

Основной задачей исследования была характеристика системного ответа цитокинов врожденного (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IFN $\alpha$ ) и адаптивного иммунитета (IFN $\gamma$  и IL-4) в зависимости от фазы болезни и тяжести обострения, оцененной в баллах по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale), у детей основной группы с РРРС (табл. 1). В периоде ремиссии сывороточные уровни провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-6, а также цитокина Th2-типа IL-4 были значительно ниже показателей у практически здоровых детей, тогда как содержание IL-8, IL-10, IFN $\alpha$  и IFN $\gamma$  оставалось в пределах нормы. Легкое обострение болезни сопровождалось тенденцией к накоплению в циркуляции (относительно нормы) IFN

обоих типов и IL-10, при росте концентраций IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 и IFN $\gamma$  (но не IL-4) по сравнению с показателями в периоде ремиссии, не достигая, однако, степени достоверности. При обострении средней тяжести имело место значительное накопление в циркуляции двух цитокинов — IL-8 и IL-10, содержание которых многократно превышало нормы и возросло примерно в 5 раз (по средним данным) по сравнению с показателями при легком обострении. Дефицит IL-4 относительно базального уровня при этом сохранялся. Только у детей с обострением тяжелой степени отмечен значительный выход в циркуляцию IL-6, с 5-кратным превышением нормы. Тяжелое обострение сопровождалось также усиленной продукцией IL-8 с 15-кратным ростом средних концентраций цитокина относительно нормы и легкого обострения, при одновременном повышении ответа IL-10 с возрастанием его уровня в 8 раз по сравнению с обострением легкой степени тяжести. Тяжелое обострение РРРС у 3 из 6 больных характеризовалось значительным усилением системной продукции IFN $\gamma$ .

Большой интерес представляет нелинейная модуляция индекса IFN $\gamma$ /IL-4, рассчитанного по средним данным и ориентировочно отражающего баланс Th1/Th2 ответов в зависимости от тяжести обострения РРРС. Легкое обострение характеризовалось повышением индекса IFN $\gamma$ /IL-4 с 3,6 до 10,4, то есть значительным

**ТАБЛИЦА 1. КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ (пг/мл) В КРОВИ И ЦСЖ ПРИ РАЗНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЯХ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА У ДЕТЕЙ**

№	Группа пациентов	n	IL-1 $\beta$	IL-6	IL-8	IL-10	IFN $\alpha$	IFN $\gamma$	IL-4
Цитокины в сыворотке крови									
1	РРРС, ремиссия	13	8,2 $\pm$ 4,1*	6,5 $\pm$ 1,3*	54 $\pm$ 24	3,5 $\pm$ 2,2	23 $\pm$ 8	36 $\pm$ 10	10 $\pm$ 3*
2	РРРС, легкое обострение (до 2,5 баллов)	11	35 $\pm$ 14	29 $\pm$ 14	55 $\pm$ 17	29 $\pm$ 16	36 $\pm$ 13	52 $\pm$ 15	5,1 $\pm$ 1,1*
3	РРРС, среднетяжелое обострение (3,5–5,5 баллов)	17	35 $\pm$ 12	42 $\pm$ 24	259 $\pm$ 39*	137 $\pm$ 24*	10 $\pm$ 2	47 $\pm$ 27	11 $\pm$ 4*
4	РРРС, тяжелое обострение (> 6 баллов)	6	89 $\pm$ 43	222 $\pm$ 79*	804 $\pm$ 55*	247 $\pm$ 44*	25 $\pm$ 8	201 $\pm$ 114	16 $\pm$ 7*
–	$p < 0,05$ и менее	–	–	1, 2, 3–4	1, 2, 3–4 1, 2–3	1, 2, 3–4 1, 2–3	–	–	–
5	ПРС, обострение	5	36 $\pm$ 23	342 $\pm$ 129	1539 $\pm$ 278*	301 $\pm$ 81*	91 $\pm$ 40*	1100 $\pm$ 544*	57 $\pm$ 32
–	Норма	10	27 $\pm$ 7	48 $\pm$ 10	49 $\pm$ 11	4,8 $\pm$ 2,8	10 $\pm$ 7	26 $\pm$ 8	51 $\pm$ 7
Цитокины в цереброспинальной жидкости									
1	РРРС, ремиссия	4	3,2 $\pm$ 1,1	6,5 $\pm$ 2,7	н.д.	н.д.	н.д.	6,5 $\pm$ 4,3	1,5 $\pm$ 2,1
2	РРРС, легкое обострение (до 2,5 баллов)	7	1,2 $\pm$ 0,8	2,1 $\pm$ 0,6	0,5 $\pm$ 0,2	3,4 $\pm$ 2,3	н.д.	33 $\pm$ 6,4	6,9 $\pm$ 2,7
3	РРРС, среднетяжелое обострение (3,5–5,5 баллов)	7	1,5 $\pm$ 0,8	25 $\pm$ 15	0,5 $\pm$ 0,2	37 $\pm$ 12	25 $\pm$ 8	29 $\pm$ 9,1	25 $\pm$ 13,6
–	$p < 0,05$	–	–	–	–	2–3	–	2 и 3–1	–
5	ПРС, обострение	4	17 $\pm$ 17	34 $\pm$ 5,5	н.д.	81 $\pm$ 80	13 $\pm$ 11	19 $\pm$ 8,9	30 $\pm$ 14

**Примечания:** РРРС — рецидивирующе-ремиттирующий РС; ПРС — прогрессирующий РС; н.д. — нет данных;

\* — достоверное отличие от нормы при  $p$  по крайней мере  $< 0,05$ .

смещением баланса в сторону Th1 по сравнению с фазой ремиссии. Эту мысль подтверждает снижение уровня общего IgE до  $63 \pm 20$  кЕ/л против  $154 \pm 52$  кЕ/л в фазе ремиссии (при норме  $100 \pm 32$  кЕ/л). Дальнейшее усиление воспалительного процесса в ЦНС с развитием обострения средней степени тяжести сопровождалось обратной тенденцией с уменьшением индекса  $IFN\gamma/IL-4$  до 4,3. Это позволяет предположить, что усугубление клинической тяжести обострения РС связано с усилением адаптивного иммунного ответа Th2-типа, чему соответствует значительный рост общего пула IgE при среднетяжелом обострении относительно легкого ( $177 \pm 47$  кЕ/л против  $63 \pm 20$ ,  $p < 0,05$ ). Дальнейшее утяжеление процесса характеризовалось активацией системного ответа  $IFN\gamma$  и вторичным ростом индекса  $IFN\gamma/IL-4$  до 12,6.

Сходная закономерность характеризует изменение баланса провоспалительного и противовоспалительного компонентов ответа, оцененного по индексу  $IL-6/IL-10$ . Величина индекса  $IL-6/IL-10$  модулирует от 1,0 при легком обострении до 0,3 при среднетяжелом, восстанавливаясь до 0,9 при тяжелом обострении РРРС. По-видимому, это означает, что обострение средней тяжести ассоциировано с ростом противовоспалительного компонента иммунного ответа в виде системной продукции двух иммуносупрессивных цитокинов —  $IL-10$  и  $IL-4$ .

Частично охарактеризован также интратекальный уровень ряда цитокинов в разные фазы РРРС и при обострении двух степеней тяжести — легкой и среднетяжелой (см. табл. 1). Следует отметить, независимо от фазы и тяжести обострения РС, низкий уровень в ЦСЖ провоспалительных цитокинов  $IL-1\beta$  и  $IL-8$ . Так, содержание  $IL-8$ , при нарастании в циркуляции в прямой корреляции с клинической тяжестью обострения РС, в ЦСЖ у большинства больных при обострении как легкой, так и средней тяжести не достигало порога чувствительности метода (1 пг/мл). Интратекальный уровень  $IL-6$  проявлял склонность к росту только у пациентов с обострением средней тяжести. Одновременно с этим достоверно нарастал и уровень иммуносупрессивного цитокина  $IL-10$  ( $37 \pm 12$  пг/мл против  $3,4 \pm 2,3$  при легком обострении,  $p < 0,05$ ). В сравнении с периодом ремиссии, легкое обострение сопровождалось также 5-кратным ростом в ЦСЖ уровня  $IFN\gamma$  без дальнейшего его нарастания при обострении средней тяжести. Накопление в ЦСЖ цитокина Th2-типа  $IL-4$  было более характерным для обострения средней тяжести, что проявилось в снижении индекса  $IFN\gamma/IL-4$  с 4,8 (при легком обострении) до 1,2 (при среднетяжелом), как это отмечено выше в отношении баланса

цитокинов Th1/Th2 в сыворотке крови. Иными словами, параметры ответа этих цитокинов в ЦСЖ иллюстрируют усиление не только системного, но и локального ответа Th2 в ассоциации с неврологическим дефицитом средней тяжести у детей с обострением РРРС. При этом рост содержания в ЦСЖ  $IL-10$ , как и в сыворотке крови, дополнял противовоспалительный компонент ответа цитокинов.

Источником цитокинов в ЦСЖ при воспалительном процессе в ЦНС может быть как локальный синтез, так и их проникновение в ЦНС из кровеносного русла через гематоэнцефалический барьер. Сопоставление показателей в ЦСЖ с уровнем тех же цитокинов в сыворотке крови показывает, что в периоде ремиссии содержание  $IL-1\beta$  и  $IL-6$  в обеих средах одинаково низкое ( $3,2 \pm 1,1$  и  $8,2 \pm 4,1$  пг/мл —  $IL-1\beta$ ,  $6,5 \pm 2,7$  и  $6,5 \pm 1,3$  пг/мл —  $IL-6$ ). Концентрации в ЦСЖ цитокинов адаптивного ответа Th1 и Th2-типов ( $IFN\gamma$  и  $IL-4$ ) существенно ниже, чем в крови ( $6,5 \pm 4,3$  против  $36 \pm 10$  пг/мл,  $p < 0,05$  и  $1,5 \pm 2,1$  против  $10 \pm 3$  пг/мл,  $p < 0,05$  соответственно). Результаты сопоставления свидетельствуют о том, что у детей в фазе ремиссии РРРС при сниженной или нормальной системной продукции  $IL-1\beta$ ,  $IL-6$ ,  $IFN\gamma$  и  $IL-4$  локальный ответ провоспалительных цитокинов  $IL-1\beta$  и  $IL-6$ , как и цитокинов адаптивного иммунитета  $IFN\gamma$  и  $IL-4$ , слабо выражен или отсутствует.

У пациентов с обострением РРРС легкой степени тяжести содержание в ЦСЖ цитокинов  $IL-1\beta$ ,  $IL-6$ ,  $IL-8$  и  $IL-10$  было примерно в 10 раз ниже, чем в сыворотке крови (см. табл. 1). Только уровни цитокинов адаптивного иммунитета Th1- и Th2-типов ( $IFN\gamma$  и  $IL-4$ ) оказались сопоставимы в обеих средах. Концентрации  $IFN\gamma$  составляли в ЦСЖ и сыворотке  $33 \pm 6,4$  и  $52 \pm 15$  пг/мл, а  $IL-4$  —  $6,9 \pm 2,7$  и  $5,1 \pm 0,9$  пг/мл, что позволяет предположить локальный синтез этих цитокинов рекрутированными в ЦНС Т-клетками памяти Th1- и Th2-фенотипов. У больных с обострением РРРС средней степени тяжести интратекальные уровни  $IL-1\beta$  и  $IL-8$  оставались низкими, тогда как содержание  $IL-6$  заметно нарастало, почти достигая уровня в крови ( $25 \pm 15$  и  $42 \pm 24$  пг/мл). Одновременно в ликворе существенно возрастал уровень  $IL-10$ , оставаясь все же намного ниже показателя в сыворотке крови ( $37 \pm 12$  против  $137 \pm 24$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). Как и при легком обострении, средний уровень в ЦСЖ  $IFN\gamma$  существенно не отличался от показателя в крови ( $29 \pm 9,1$  против  $47 \pm 27$  пг/мл), а уровень  $IL-4$  даже превышал таковой ( $25 \pm 14$  против  $11 \pm 4$  пг/мл). В целом, локальный ответ цитокинов Th1- и Th2-типов в фазе обострения РРРС сочетался с заметным ростом интратекального уровня  $IL-6$  и  $IL-10$  по мере усиления степени неврологического дефицита.

Чрезвычайно важным представляется выяснение патогенетических механизмов прогрессии РС у детей. Обследование небольшой группы ( $n = 5$ ) детей с прогрессирующим течением РС (ПРС) дало нам возможность приблизиться к решению этой задачи, сравнив концентрации цитокинов врожденного и адаптивного иммунитета в крови и ликворе этих больных с показателями у детей с РППС. Концентрации ряда цитокинов в крови и ЦСЖ в периоде ремиссии определены только у двоих пациентов с ПРС, но некоторые характерные моменты побудили нас детально рассмотреть эти данные, не включая их в таблицу 1. В сыворотке крови содержание IL-1 $\beta$  и IL-4 у обоих пациентов было низким, не отличаясь от показателей в фазе ремиссии у больных РППС ( $8 \pm 4$  и  $8,2 \pm 4,1$  пг/мл — IL-1 $\beta$ ;  $14,5 \pm 14$  и  $10 \pm 3$  пг/мл — IL-4). Однако при сравнении концентраций цитокинов в ЦСЖ выявлены различия уровней двух цитокинов: IL-6 и IL-4. Дети с ПРС в фазу ремиссии имели более высокий уровень обоих цитокинов в ликворе, чем дети с РППС (IL-6 —  $20,5 \pm 4,5$  против  $6,5 \pm 2,7$  пг/мл,  $p < 0,05$ ; IL-4 —  $8,5 \pm 1,5$  против  $1,5 \pm 2,1$  пг/мл). По-видимому, это свидетельствует о неполном прекращении воспалительного процесса в ЦНС, с чем согласуются клинические признаки неполной ремиссии у детей с ПРС.

Обострение ПРС у большинства (4 из 5) детей было оценено как тяжелое (у одного — средней тяжести), поэтому мы сравнили системный ответ цитокинов в этой группе больных с показателями при тяжелом обострении у пациентов с РППС (см. табл. 1, группы 5 и 4). Средний уровень в крови IL-1 $\beta$  у пациентов с ПРС оказался несколько ниже, чем в группе сравнения, а содержание IL-6 и IL-10 было одинаково высоким, соответственно тяжести обострения. Концентрации четырех цитокинов — IL-8, IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$  и IL-4 — у детей с ПРС значительно превышали их уровни при тяжелом обострении РППС, но достоверным оказался только рост системного ответа IL-8 ( $1539 \pm 278$  против  $804 \pm 55$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). Тем не менее, накопление в крови IFN $\alpha$  и IFN $\gamma$  у детей с обострением ПРС (но не РППС) было достоверным относительно нормы, тогда как содержание IL-4 достигало нормы при дефиците этого цитокина у детей с РППС в фазе обострения любой степени тяжести. Гиперпродукция IFN $\gamma$  свидетельствует о том, что обострение у пациентов с ПРС происходит на фоне усиления системного иммунного ответа Th1-типа. Однако у больных с ПРС одновременно нарастает и Th2-ответ, судя по росту продукции IL-4. Итогом является умеренный рост соотношения IFN $\gamma$ /IL-4 в фазе обострения ПРС по сравнению с РППС (19,3 против 12,6).

Содержание цитокинов в ЦСЖ детей с ПРС в фазе обострения удалось сравнить только

с показателями у пациентов с РППС в фазе обострения средней тяжести (см. табл. 1, группы 5 и 3). Средние концентрации IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-10 в ликворе детей с ПРС обнаруживали тенденцию к росту, в то время как средние уровни IFN $\alpha$  и IFN $\gamma$  — напротив — к снижению относительно значений в группе сравнения, без достоверных различий между группами из-за больших колебаний показателей (особенно у детей с ПРС).

При рассмотрении данных группы больных с ПРС обращает на себя внимание дефицит интратекального уровня IL-6 и IFN $\gamma$  по сравнению с сывороточным. Так, содержание IL-6 в ЦСЖ составляло  $34 \pm 5,5$  пг/мл против  $342 \pm 129$  в сыворотке,  $p < 0,05$ , а IFN $\gamma$  —  $19 \pm 8,9$  пг/мл против  $1100 \pm 544$ ,  $p = 0,05$ . Баланс Th1/Th2 ответов, о котором можно судить по величине индекса IFN $\gamma$ /IL-4, характеризует в фазе обострения ПРС поляризацию системного ответа в сторону Th1, а локального — в сторону Th2 (19,3 и 0,6). Как указано выше, такого резкого расхождения между системным и локальным ответом цитокинов IL-6 и IFN $\gamma$  не было у пациентов с обострением РППС средней степени тяжести. Следовательно, этот феномен может быть связан с наибольшей тяжестью ( $> 6,5$  баллов по шкале EDSS) обострения РС или отражать специфическую особенность локального ответа этих цитокинов у детей с ПРС. Несоответствие между системным и локальным ответом цитокина может быть обусловлено его происхождением из разных клеточных источников. К примеру, Christensen R. et al. (2012) показали, что среди мононуклеаров периферической крови пациентов с РС главными продуцентами IFN $\gamma$  являются натуральные киллеры (NK), тогда как в ЦСЖ — В-клетки, доминирующие среди других клеток ликвора [13].

В целом цитокиновый статус детей с РС имел характерные особенности в зависимости от фазы болезни, клинической тяжести обострения и характера течения процесса. В периоде ремиссии у детей основной группы с РППС сывороточные уровни всех 7 изученных цитокинов не отличались от нормы или даже ее не достигали. Обострение процесса у детей с РППС ассоциировано с накоплением IL-8 и IL-10 в сыворотке крови в прямой корреляции с тяжестью неврологического дефицита. Кроме того, обострение средней тяжести при РППС отличалось от легкого обострения снижением индекса IFN $\gamma$ /IL-4 в крови и ЦСЖ, одновременно с ростом уровня общего IgE. Тяжелое обострение при РППС характеризовалось значительным накоплением в крови IL-6 и вторичным подъемом индекса IFN $\gamma$ /IL-4. Тяжелое обострение болезни у детей с ПРС (по сравнению с РППС) сопровождалось усилением системного

**ТАБЛИЦА 2. ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ДНК ГЕРПЕСВИРУСОВ В КРОВИ И ЦСЖ В ФАЗАХ РЕМИССИИ И ОБОСТРЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА У ДЕТЕЙ**

Вирусы группы герпес	Ремиссия				Обострение			
	Кровь		ЦСЖ		Кровь		ЦСЖ	
	п	%	п	%	п	%	п	%
EBV	8	29,6	3	17,7	18	66,6*	9	53,1*
HHV-6	7	25,9	2	11,8	16	59,2*	7	41,3*
HSV-1,2	2	7,4	0	0	9	33,3*	3	17,7
CMV	3	11,1	0	0	8	29,0*	2	11,8

Примечание: \* — достоверные различия между ремиссией и обострением,  $p < 0,05$ .

ответа IL-8, а также тенденцией к накоплению в крови IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$  и IL-4. Особенностью детей этой группы явились также низкие уровни в ЦСЖ цитокинов IL-6 и IFN $\gamma$  по сравнению с сывороточными.

### Герпесвирусная инфекция у детей с рассеянным склерозом

Основываясь на гипотезе о значительной роли EBV и других герпесвирусов (ГВ) в патогенезе РС [9, 12, 18, 19], мы обследовали всех пациентов на наличие латентной герпесвирусной инфекции и присутствие свободной ДНК герпесвирусов в сыворотке крови (и ЦСЖ), которое, как считают [7], характеризует продуктивную вирусную инфекцию, так как свободная ДНК не обнаруживается в крови здоровых носителей вируса.

При исследовании специфического анти-телного ответа методом ИФА антитела класса IgG к ядерным антигенам EBV (EBNA) были выявлены в 90% случаев; к HHV-6 — в 87,5%; к вирусу герпеса простого (HSV) — в 77,5% и цитомегаловирусу (CMV) — в 65% случаев. Подобные результаты были получены ранее при обследовании взрослых больных РС, свидетельствуя о ранее перенесенной ГВ-инфекции большинством пациентов [14]. В периоде обострения РС в крови EBV+ пациентов появлялись антитела к капсидному антигену (VCA) EBV класса IgG, иногда IgM (в 20% случаев). Следует подчеркнуть, что 17 из 39 (43,6%) детей перенесли ИМ менее чем за 3 года до начала РС.

Методом ПЦР у большинства больных выявлена ДНК герпесвирусов: у 27 из 39 (69%) в сыворотке крови и у 17 (44%) в ЦСЖ.

Значение ГВ-инфекции в патогенезе РС иллюстрируют результаты тестирования ДНК герпесвирусов в фазе ремиссии и обострения болезни (табл. 2). В большинстве случаев обнаружена ДНК EBV и HHV-6, и частота выявления ДНК этих ГВ в фазе обострения РС по сравнению с фазой ремиссии возрастала более чем вдвое в крови и в 3–4 раза в ЦСЖ.

У абсолютного большинства больных РС с признаками активной ГВ-инфекции обнаружена ДНК EBV — у 25 из 27 (93%) пациентов (табл. 3), при этом преобладало сочетание EBV с другими ГВ (21 из 25, 84%), чаще всего с HHV-6 (17 из 21, 81%). Только у двух подростков микст-герпесвирусная инфекция была представлена сочетанием HHV-6 с другими ГВ.

Сравнение ГВ-инфекции у пациентов основной группы с РРРС и 5 больных с ПРС выявило существенные различия в ее составе. В группе детей с РРРС встречалась моноинфекция EBV (4 случая); преобладала двойная инфекция EBV и HHV-6 (10 детей); у 4 пациентов диагностирована двойная инфекция EBV+HSV-1,2 и только в 4 случаях (18%) обнаружена ДНК одновременно 3–4 ГВ. В то же время у всех 5 детей с ПРС (100 против 18%,  $p < 0,01$ ) выявлена ДНК 3–4 ГВ: у 4 — EBV и HHV-6 с HSV-1,2 и/или CMV, а у одного подростка — HHV-6, HSV-1,2 и CMV.

В целом, значительное накопление ДНК герпесвирусов в крови и ЦСЖ у детей с обострени-

**ТАБЛИЦА 3. ГЕРПЕСВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕ-РЕМИТТИРУЮЩЕМ (РРРС) И ПРОГРЕССИРУЮЩЕМ (ПРС) ТЕЧЕНИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА У ДЕТЕЙ**

Вирусы группы герпес	РРРС (n = 22)		ПРС (n = 5)		Итого (n = 27)	
	п	%	п	%	п	%
EBV	4	18,2	0	0	4	14,8
EBV+HHV-6	10	45,4	0	0	10	37
EBV+HSV-1,2	4	18,2	0	0	4	14,8
EBV+HHV-6+HSV-1,2	1	4,5	2	40	3	11,1
EBV+HHV-6+CMV	1	4,5	0	0	1	3,7
EBV+HHV-6+HSV-1,2+CMV	1	4,5	2	40	3	11,1
HHV-6+HSV-1,2+CMV	1	4,5	1	20	2	7,4
Итого	22	100	5	100	27	100

ем РС, а также связь прогрессирующего течения РС с обнаружением ДНК одновременно 3–4 ГВ свидетельствуют о том, что ГВ-инфекция играет немаловажную роль в патогенезе РС у детей.

## Обсуждение

Явное доминирование EBV среди ГВ у детей с РС согласуется с множеством фактов, отражающих тесную связь EBV-инфекции с риском развития РС и дальнейшим его течением [9]. В частности, недавно в масштабном исследовании подтверждена связь между перенесенной ранее первичной EBV-инфекцией в виде инфекционного мононуклеоза (ИМ) и развитием РС [16]. Уникальное свойство EBV состоит в способности инфицировать В-клетки, нарушая в них процесс апоптоза и персистируя пожизненно в популяции В-клеток памяти. В В-клетках ДНК вируса изначально замыкается в эписому и в последующем реплицируется в таком виде одновременно с пролиферацией инфицированной клетки (так называемая «латентная репликация» или «активная латенция» [1, 6]). Различают 3 типа активной латенции EBV, при которых экспрессируются разные антигены вируса. В В-клетках памяти поддерживается активная латенция I типа с экспрессией ядерного антигена EBV-1 (EBNA-1), который индуцирует в CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитах синтез цитокинов Th2-типа и не только не способен вызывать эффективный ответ CD8<sup>+</sup> цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ), но и защищает EBV-инфицированные В-клетки от действия ЦТЛ [6]. Для больных РС характерен высокий уровень антител (АТ) к EBNA-1 (в крови и ЦСЖ), рост которого предвещает начало развития болезни [9].

С учетом способности EBV индуцировать Т-клеточный ответ двойной специфичности (к антигенам вируса и ОБМ) [9, 12], кажется закономерным предположение, что основой демиелинизирующего процесса в ЦНС может служить несостоятельность иммунной защиты против EBV, связанная с экспрессией EBNA-1 в фазе латенции, и недостаточностью эффективного Т-клеточного контроля репликации вируса. На первый взгляд, этому предположению противоречат сведения о выраженном EBV-специфическом ответе CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> ЦТЛ у пациентов с РС [9]. Однако Jilek S. et al. (2008) установили, что частота EBV-специфических CD8<sup>+</sup> Т-клеток, секретирующих IFN $\gamma$ , максимальна при первом эпизоде РС, неуклонно снижаясь в течение 1 года [19]. Кроме того, Jaquier E. et al. (2010), изучая цитокиновый профиль EBV-специфических CD8<sup>+</sup> Т-клеток пациентов с РС, обнаружили повышенную экспрессию РНК как IFN $\gamma$ , так и IL-4, что может быть причиной не-

достаточного контроля репликации вируса [18]. В дополнение, Lünemann J. et al. (2008) показали, что EBNA-1-специфические CD4<sup>+</sup> Т-клетки пациентов с РС перекрестно реагируют с антигенами миелина, что предполагает их активное участие в иммунопатологическом процессе [22]. Представляется важным открытие Tzartos J. et al. (2012), установивших, что латентная EBV-инфекция может усиливать воспаление в очагах РС, индуцируя врожденный иммунный ответ, в частности, продукцию IFN $\alpha$  [27].

Pender M., ранее предположивший ключевую роль EBV-инфицированных аутореактивных В-клеток и дефицита CD8<sup>+</sup> ЦТЛ в патогенезе РС (2003, 2009, 2011), рассматривает контроль над EBV-инфекцией (посредством вакцинации, противовирусной терапии или адаптивного переноса аутологичных CD8<sup>+</sup> ЦТЛ, специфичных к латентным антигенам вируса) как перспективный подход к профилактике и лечению РС [23].

В свете вышесказанного интересно сопоставить выявленные нами особенности ответа цитокинов при РС с данными литературы и собственными данными о системной продукции цитокинов при первичной острой EBV-инфекции (ИМ) у детей. При сравнении уровня цитокинов в крови и ЦСЖ складывается впечатление, что системный ответ цитокинов превалирует и, возможно, предшествует их локальному синтезу в ЦНС. Напрашивается предположение, уже высказанное в литературе в отношении взрослых больных РС [11], что обострению РС у детей предшествует системная активация латентной EBV-инфекции в результате неэффективного ее контроля в фазе ремиссии РС. По-видимому, эту мысль иллюстрирует нормальный или даже сниженный сывороточный уровень цитокинов в фазе ремиссии (см. табл. 1), несмотря на признаки литической репликации EBV у части больных.

По наиболее тесной связи с течением РС у подростков выделяются цитокины IL-8, IL-10, IL-6 и IFN $\gamma$ . Но эти же цитокины, за исключением IL-10, ответ которого при ИМ нами не изучен, играют важную роль в защите от первичной EBV-инфекции. Ранее нами показано, что эффективная элиминация EBV при первичной инфекции зависит от адекватного ответа IL-8 и IFN $\gamma$  наряду с продукцией TNF $\alpha$ . Слабый ответ TNF $\alpha$ , IL-8 и IFN $\gamma$  (при повышенном уровне IL-4) в остром периоде ИМ (а IL-8 и IFN $\gamma$  еще и в периоде ранней реконвалесценции), предвещает развитие рецидивов ИМ в дальнейшем [8]. Еще раньше установлено, что недостаток продукции TNF $\alpha$  при подъеме в крови уровня IL-4 и пула IgE ассоциированы с более тяжелым течением ИМ [2]. Являясь ключевым фактором иммунной защиты против EBV-инфекции, TNF $\alpha$ , по-видимому, играет важную роль в па-

тогенезе РС, так как обнаруживается в крови и ЦСЖ пациентов и способен вызывать *in vitro* эксцитотоксическую гибель нейронов [24].

Переключение профиля системного иммунного ответа с Th1-подобного на Th2-подобный и обратно, установленное по модулям соотношения IFN $\gamma$ /IL-4 при нарастающей тяжести обострения РС, характерно для 4 вариантов иммунной защиты при переключении на более высокий уровень антигенной стимуляции, выделенных нами при ряде острых вирусных и бактериальных инфекций, включая ИМ [3, 4]. В частности, у детей с ИМ, содержание в крови IL-8 постепенно нарастает от 1-го к 4-му уровню иммунной защиты, тогда как IL-6 играет роль, скорее, цитокина Th2-типа, ответ которого модулирует параллельно уровню IL-4 [4]. Тенденция к сближению интратекальных уровней IL-6 и IL-4 прослеживается и при обострении РРРС и ПРС (см. табл. 1, группы 3 и 5), а также в фазе ремиссии у 2 подростков с ПРС.

Низкий интратекальный уровень IL-6 и IFN $\gamma$  (в сравнении с сывороточным) с инверсией индекса IFN $\gamma$ /IL-4 при тяжелом обострении у детей с ПРС отражают, скорее, неэффективный локальный ответ против смеси герпесвирусов, чем усиление аутоиммунного звена патогенеза РС, которое связывают с миелинреактивными CD8<sup>+</sup> ЦТЛ, способными прямо поражать олигодендроциты и продуцирующими IFN $\gamma$  [12]. Как установили Nedegaard S. et al. (2008), специфичные к ОБМ Th2 не способны вызывать аутоиммунный процесс в ЦНС в опытах с переносом и смягчают проявления болезни у пациентов с РС [17].

Отмеченные черты сходства клинического значения ряда цитокинов у детей с РС и ИМ позволяют предположить, что характер ответа цитокинов при обострении РС в большой степени связан с литической реактивацией персистирующей EBV-инфекции.

EBV-инфекция сопровождается потерей защитного потенциала инфицированных клеток и склонностью к суперинфекции другими ГВ, в частности, HHV-6 [1]. Обладая сходством биологических свойств с EBV [12], HHV-6 занимает второе место после EBV по частоте упомина-

ний в связи с РС [21]. Сообщают, к примеру, что реактивация HHV-6 может участвовать в обострении РС, стимулируя продукцию цитокинов Th1-типа [15]. Можно предположить, что синергизм в действии двух этих лимфотропных ГВ усугубляет нарушения в иммунной системе, чем и объясняется повышенная встречаемость сочетаний этих вирусов при хронических лейкоэнцефалитах [10] и РС у детей.

В отношении связи РС с инфекцией HSV-1 и 2 имеются лишь единичные сообщения [28], тогда как CMV-инфекция даже как будто защищает детей [28] и взрослых [25] от развития РС. Тем не менее, одновременное инфицирование 3–4 ГВ, очевидно, вносит свой вклад в течение иммунопатологического процесса, усиливая системный ответ цитокинов IL-8, IFN $\alpha$  и IFN $\gamma$  и провоцируя прогрессию РС у подростков.

## Заключение

Учитывая наибольшую встречаемость EBV у подростков с РС, перенесенный ранее ИМ в значительной части случаев, системную литическую реактивацию EBV в периоде обострения РС у большинства больных и сходные черты ответа цитокинов IL-8, IL-6, IFN $\gamma$  и IL-4 с ответом при остром ИМ, можно заключить, что EBV-инфекция играет базисную роль в создании условий для аутоиммунного процесса в ЦНС у подростков, однако риск развития РС резко нарастает при сочетании EBV с другим лимфотропным вирусом — HHV-6.

## Благодарности

Авторы выражают благодарность руководителям отдела вирусологических и молекулярно-биологических методов исследования и отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии ФГБУ НИИДИ ФМБА России д.б.н. Е.А. Муриной и д.м.н., проф. С.В. Сидоренко за предоставленные материалы по выявлению герпесвирусной инфекции у пациентов с РС методами серологической диагностики и ПЦР, а также д.б.н. Л.А. Алексеевой за общее руководство работой отдела клинической лабораторной диагностики.

## Список литературы/References

1. Горейко Т.В., Калинина Н.М., Дрыгина Л.Б. Современные представления об иммунопатогенезе инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр // Инфекция и иммунитет. 2011. Т. 1, № 2. С. 121–130. [Goreiko T.V., Kalinina N.M., Drygina L.B. The modern conceptions about immunopathogenesis of infection caused by the Epstein–Barr virus. *Infectsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2011, vol. 1, no. 2, pp. 121–130. doi: 10.15789/2220-7619-2011-2-121-130 (In Russ.)]
2. Железникова Г.Ф., Васякина Л.И., Монахова Н.Е., Павленко М.А., Новожилова Е.В., Попова Н.А., Родионова О.В. Апоптоз и иммунный ответ у детей с острым инфекционным мононуклеозом // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2000. № 4. С. 87–93. [Zheleznikova G.F., Vasjakina L.I., Monachova N.E., Pavlenko M.A., Novozhilova E.V., Popova N.A., Rodionova O.V. Apoptosis and immune response in children with acute infectious mononucleosis. *Immunologiya, allergologiya, infektologiya = Immunology, Allergology, Infectology*, 2000, no. 4, pp. 87–93. (In Russ.)]

3. Железникова Г.Ф., Иванова В.В., Левина А.С., Монахова Н.Е., Керимова Л.В. Варианты иммунопатогенеза инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна–Барр, у детей // Инфекционные болезни. 2007. Т. 5, № 3. С. 20–27. [Zheleznikova G.F., Ivanova V.V., Levina A.S., Monakhova N.E., Kerimova L.V. Variants of immunopathogenesis of infectious mononucleosis caused by Epstein–Barr virus in children. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases*, 2007, vol. 5, no. 3, pp. 20–27. (In Russ.)]
4. Железникова Г.Ф., Иванова В.В., Монахова Н.Е. Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей. СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2007. 256 с. [Zheleznikova G.F., Ivanova V.V., Monakhova N.E. *Varianty immunopatogeneza ostrykh infektsii u detei* [Variants of immunopathogenesis of acute infectious diseases in children]. *St. Petersburg: Foliant*, 2007. 256 p.]
5. Иванова Г.П., Скрипченко Н.В., Железникова Г.Ф., Монахова Н.Е. Особенности иммунной защиты при лейкоэнцефалитах у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012. № 3. С. 56–64. [Ivanova G.P., Skripchenko N.V., Zheleznikova G.F., Monakhova N.E. Specific features of immune protection in children with leukoencephalitis. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Herald of Perinatology and Pediatrics*, 2012, no. 3, pp. 56–64. (In Russ.)]
6. Кудин А.П. Эта «безобидная» вирус Эпштейна–Барр инфекция. Часть 1. Характеристика возбудителя. Реакция иммунной системы на вирус // Медицинские новости. 2006. № 7. С. 14–22. [Kudin A.P. The “harmless” virus Epstein–Barr infection. Part 1. The description of agent. The responses of immune system to virus. *Meditsinskie novosti = Medical News*, 2006, no. 7, pp. 14–22. (In Russ.)]
7. Кудин А.П. Эта «безобидная» вирус Эпштейна–Барр инфекция. Часть 2. Острая ВЭБ-инфекция: эпидемиология, клиника, диагностика, лечение // Медицинские новости. 2006. № 8, Т. 1. С. 25–31. [Kudin A.P. The “harmless” virus Epstein–Barr infection. Part 2. Acute EBV-infection: epidemiology, clinic, diagnostic, treatment. *Meditsinskie novosti = Medical News*, 2006, vol. 8, no. 1, pp. 25–31. (In Russ.)]
8. Левина А.С., Железникова Г.Ф., Бабаченко И.В., Монахова Н.Е., Мурина Е.А. Цитокины в прогнозе рецидивирующего течения инфекционного мононуклеоза у детей // Российский иммунологический журнал. 2009. Т. 3 (12), № 2. С. 184–186. [Levina A.S., Zheleznikova G.F., Babachenko I.V., Monakhova N.E., Murina E.A. Cytokines in the prognosis of recurrent course of infectious mononucleosis in children. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2009, vol. 3 (12), no. 2, pp. 184–186. (In Russ.)]
9. Попова Е.В., Бойко А.Н., Хачанова Н.В., Шаранова С.Н. Вирус Эпштейна–Барр в патогенезе рассеянного склероза (обзор) // Журнал неврологии и психиатрии. 2014. № 2, вып. 2. С. 29–34. [Popova E.V., Boyko A.N., Nachanova N.V., Sharanova S.N. Epstein–Barr virus in the pathogenesis of multiple sclerosis (a review). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry*, 2014, no. 2, Iss. 2, pp. 29–34. (In Russ.)]
10. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Железникова Г.Ф., Алексеева Л.А., Говорова Л.В. Патогенетические аспекты течения и исходов лейкоэнцефалитов у детей // Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2012. № 2–3. С. 58–70. [Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Zheleznikova G.F., Alekseeva L.A., Govorova L.V. The pathogenetical aspects of course and outcome of leukoencephalitis in children. *Neirochirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta = Neurosurgery and Pediatric Neurology*, 2012, no. 2–3, pp. 58–70. (In Russ.)]
11. Angelini D., Serafini B., Piras E., Severa M., Coccia E., Rosicarelli B., Ruggieri S., Gasperini C., Buttari F., Centonze D., Mechelli R., Salvetti M., Borsellino G., Aloisi F., Battistini L. Increased CD8+ T cell response to Epstein–Barr virus lytic antigens in the active phase of multiple sclerosis. *PLoS Pathog.*, 2013, vol. 9, no. 4, e1003220. doi: 10.1371/journal.ppat.1003220
12. Cheng W., Ma Y., Gong F., Hu C., Qian L., Huang Q., Yu Q., Zhang J., Chen S., Liu Z., Chen X., Zhou T., Zhang D. Cross-reactivity of autoreactive T cells with MBP and viral antigens in patients with MS. *Front. Biosci. (Landmark Ed.)*, 2012, vol. 17, pp. 1648–1658.
13. Christensen R., Bürnsen L., Hesse D., Krakauer M., Sörensen P., Söndergaard H., Sellebjerg F. Cellular sources of dysregulated cytokines in relapsing–remitting multiple sclerosis. *J. Neuroinflammation*, 2012, vol. 9, p. 215. doi: 10.1186/1742-2094-9-215
14. Djelilovic-Vranic J., Alajbegovic A. Role of early viral infections in development of multiple sclerosis. *Med. Arch.*, 2012, vol. 66, no. 3, suppl. 1, pp. 37–40.
15. Garcia-Montojo M., De Las Heras V., Dominguez-Mozo M., Bartolome M., Garcia-Martinez M., Arroyo R., Alvarez-Lafuente R. Human herpesvirus 6 and effectiveness of interferon  $\beta$ 1b in multiple sclerosis patients. *Eur. J. Neurol.*, 2011, vol. 18, no. 8, pp. 1027–1035. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03410.x
16. Gustavsen M., Page C., Moen S., Bjølgerud A., Berg-Hansen P., Nygaard G., Sandvik L., Lie B., Celius E., Harbo H. Environmental exposures and the risk of multiple sclerosis investigated in a Norwegian case-control study. *BMC Neurol.*, 2014, vol. 14 p. 196. doi: 10.1186/s12883-014-0196-x
17. Hedegaard C., Krakauer M., Bendtzen K., Lund H., Sellebjerg F. T helper cell type 1 (Th1), Th2 and Th17 responses to myelin basic protein and disease activity in multiple sclerosis. *Immunology*, 2008, vol. 125, no. 2, pp. 161–169. doi: 10.1111/j.1365-2567.2008.02837.x
18. Jaquiere E., Jilek S., Schlupe M., Le Goff G., Garcia M., Pantaleo G., Du Pasquier R. Cytokine mRNA profile of Epstein–Barr virus-stimulated highly differentiated T cells in multiple sclerosis: a pilot study. *J. Neuroimmunol.*, 2010, vol. 225, no. 1–2, pp. 167–170. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.04.011
19. Jilek S., Schlupe M., Meylan P., Vingerhoets F., Guignard L., Monney A., Kleeberg J., Le Goff G., Pantaleo G. Strong EBV-specific CD8+ T-cell response in patients with early multiple sclerosis. *Brain*, 2008, vol. 131, pt. 7, pp. 1712–1721. doi: 10.1093/brain/awn108
20. Kallaur A., Oliveira S., Colado Simão A., Delicato de Almeida E., Kaminami Morimoto H., Lopes J., de Carvalho Jennings Pereira W., Marques Andrade R., Muliterno Pelegrino L., Donizete Borelli S., Kaimen-Maciél D., Reiche E. Cytokine profile in relapsing–remitting multiple sclerosis patients and the association between progression and activity of the disease. *Mol. Med. Rep.*, 2013, vol. 7, no. 3, pp. 1010–1020. doi: 10.1093/brain/awn108
21. Libbey J., Cusick M., Fujinami R. Role of pathogens in multiple sclerosis. *Int. Rev. Immunol.*, 2014, vol. 33, no. 4, pp. 266–283. doi: 10.3109/08830185.2013.823422
22. Lünemann J., Jelčić I., Roberts S., Lutterotti A., Tackenberg B., Martin R., Münz C. EBNA1-specific T cells from patients with multiple sclerosis cross react with myelin antigens and co-produce IFN- $\gamma$  and IL-2. *J. Exp. Med.*, 2008, vol. 205, no. 8, pp. 1763–1773. doi: 10.1084/jem.20072397

23. Pender M., Burrows S. Epstein–Barr virus and multiple sclerosis: potential opportunities for immunotherapy. *Clin. Transl. Immunology*, 2014, vol. 3, no. 10, e27. doi: 10.1038/cti.2014.25
24. Rossi S., Motta C., Studer V., Barbieri F., Buttari F., Bergami A., Sancenario G., Bernardini S., De Angelis G., Martino G., Furlan R., Centonze D. Tumor necrosis factor is elevated in progressive multiple sclerosis and causes excitotoxic neurodegeneration. *Mult. Scler.*, 2014, vol. 20, no. 3, pp. 304–312. doi: 10.1177/1352458513498128
25. Sundqvist E., Bergström T., Daialhosein H., Nyström M., Sundström P., Hillert J., Alfredsson L., Kockum I., Olsson T. Cytomegalovirus seropositivity is negatively associated with multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 2014, vol. 20, no. 2, pp. 165–173. doi: 10.1177/1352458513494489
26. Trenova A., Manova M., Kostadinova I., Murdjeva M., Hristova D., Vasileva T., Zahariev Z. Clinical and laboratory study of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in women with multiple sclerosis. *Folia Med. (Plovdiv)*, 2011, vol. 53, no. 2, pp. 29–35.
27. Tzartos J., Khan G., Vossenkamper A., Cruz-Sadaba M., Lonardi S., Sefia E., Meager A., Elia A., Middeldorp J., Clemens M., Farrell P., Giovannoni G., Meier U. Association of innate immune activation with latent Epstein–Barr virus in active MS lesions. *Neurology*, 2012, vol. 78, no. 1, pp. 15–23. doi: 10.1212/WNL.0b013e31823ed057
28. Waubant E., Mowry E., Krupp L., Chitnis T., Yeh E., Kuntz N., Ness J., Chabas D., Strober J., McDonald J., Belman A., Milazzo M., Gorman M., Weinstock-Guttman B., Rodriguez M., Oksenberg J., James J. Common viruses associated with lower pediatric multiple sclerosis risk. *Neurology*, 2011, vol. 76, no. 23, pp. 1989–1995. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821e552a

**Авторы:**

**Железникова Г.Ф.**, д.м.н., профессор, старший научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

**Скрипченко Н.В.**, д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

**Иванова Г.П.**, д.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель отдела интенсивной терапии неотложных состояний ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

**Суровцева А.В.**, очный аспирант отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

**Монахова Н.Е.**, научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия.

**Authors:**

**Zheleznikova G.F.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Senior Researcher, Department of Clinical Laboratory Diagnostic, Institute of Children's Infections, St. Petersburg, Russian Federation;

**Skripchenko N.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Deputy Director on Science, Institute of Children's Infections, St. Petersburg, Russian Federation;

**Ivanova G.P.**, PhD, MD (Medicine), Leading Researcher, Head of the Department of Intensive Therapy in Urgent Cases, Institute of Children's Infections, St. Petersburg, Russian Federation;

**Surovtseva A.V.**, PhD Candidate, Department of Neuroinfections and Organic Pathology of Nervous System, Institute of Children's Infections, St. Petersburg, Russian Federation;

**Monakhova N.E.**, Senior Researcher, Department of Clinical Laboratory Diagnostic, Institute of Children's Infections, St. Petersburg, Russian Federation.