

Случай рецидивирующей ВПГ-инфекции у больной рассеянным склерозом

Грись Мария Сергеевна, аспирант

Баранова Наталия Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор
Ярославский государственный медицинский университет (г. Ярославль)

Ведущее место среди разнообразных заболеваний человека герпесвирусной этиологии занимает поражение нервной системы. В настоящее время широко обсуждается роль инфекционного фактора в этиопатогенезе рассеянного склероза, прежде всего вирусов из семейства Herpesviridae. При этом данной группе вирусов приписывается как причинная роль в возникновении заболевания (ВЭБ, ВПГ 1,2 типа, ВГЧ 6 типа), так и влияние на скорость прогрессирования процесса. Полученные данные дают основание предположить, что ВПГ, возможно, являются кофактором, способным провоцировать возникновение и/или поддержание демиелинизирующего процесса. Представлено наблюдение пациентки, у которой спустя несколько дней после перенесенной ВПГ-инфекции развился первый эпизод рассеянного склероза.

Ключевые слова: рассеянный склероз, ВПГ-инфекция

Герпетическая инфекция - одна из самых распространенных в мире. По данным ВОЗ, болезни, обусловленные вирусом простого герпеса (ВПГ), занимают второе место (15,8%) после гриппа (35,8%) как причина смерти от вирусных инфекций [1,2]. Общее количество больных с хроническими формами офтальмогерпеса, кожными и генитальными формами заболевания, герпетическими стоматитами в России приближается к 20 млн. Заболевания, вызываемые ВПГ 1,2 типов, называются герпетической или ВПГ-инфекцией, прочими представителями семейства Herpesviridae — герпесвирусами [3]. В 1987 году ВОЗ провозгласила герпесвирусные инфекции как фактор, определяющий инфекционную и соматическую заболеваемость XXI века (Доклад Европейского бюро ВОЗ, 1987 г.). Пристальное внимание к герпесвирусам обусловлено целым рядом обстоятельств: во-первых, тем, что они вызывают наиболее распространенные вирусные заболевания; во-вторых, выраженной нейротропностью инфекции; в-третьих, возможностью персистенции в организме, объясняющей «оппортунистический характер» данных возбудителей [4,5]. Впервые герпес был описан Геродотом и в переводе с греческого означает «ползущий». Из 80 известных в настоящее время представителей Herpesviridae, 8 антигенных серотипов патогенны для человека: вирусы простого герпеса 1 и 2 типа, Варицелла-Зостер (ветряная оспа — опоясывающий герпес), вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус вирусы герпеса человека 6, 7 и 8 типов. Биологические свойства герпес-вирусов человека: тканевой тропизм, способность к *персистенции* (непрерывно или циклично размножаться в инфицированных клетках тропных тканей) и *латенции* в организме инфицированного человека (пожизненное сохранение вирусов в морфологически и иммунохимически видоизмененной форме в нервных клетках регионарных ганглиев чувствительных нервов) [6,9]. Ведущее место среди разнообразных заболеваний человека герпесвирусной этиологии занимает поражение нервной системы [6-8]. Простой герпес — широко распространенное инфекционное заболевание кожи и слизистых оболочек, возникающее в результате инфицирования вирусами простого герпеса ВПГ-1, ВПГ-2 — антигенных типов. Антитела к ВПГ-1 и ВПГ-2 обнаруживаются у 90% взрослого населения нашей планеты [10]. Всем герпетическим инфекциям свойственно рецидивирующее течение. Частота рецидивов связана со снижением иммунных сил организма, что зависит от многих провоцирующих факторов (стресс, эндокринные нарушения, беременность, изменение географической зоны проживания, гиперинсоляция, употребление

алкоголя, снижение иммунитета на фоне ВИЧ-инфекции, приема иммунодепрессантов и пр.).

Рассеянный склероз (РС) — тяжелое хроническое воспалительно-демиелинизирующее заболевание ЦНС, развивающееся в молодом возрасте и ведущее к постепенному накоплению неврологического дефицита и инвалидности. Ряд вирусов обладает способностью прямо индуцировать процесс демиелинизации, на чем основано создание вирус-индуцированных экспериментальных моделей РС, в частности на мышах, инфицированных вирусом мышного энцефаломиелита (Theiler's virus). Семейство герпесвирусов достаточно часто упоминается в работах, посвященных рассеянному склерозу, при этом данной группе вирусов приписывается как причинная роль в возникновении заболевания (ВЭБ, ВПГ 1,2 типа, ВГЧ 6 типа), так и влияние на скорость прогрессирования процесса [11-13]. По данным литературы, среди больных рассеянным склерозом, по сравнению с общей популяцией, отмечается более высокая частота герпесвирусных инфекций [12,14]. Более 90% больных РС имеют в сыворотке крови антитела IgG к вирусу простого герпеса 1 типа [15]. Установлено, что у детей имеется связь перенесенной ранее ВПГ-инфекции с развитием РС, но ее характер зависит от генотипа HLA-DRB1*15 [16]. По данным S. Najafi, ДНК ВПГ 1,2 типов достоверно чаще обнаруживается в сыворотке крови у больных РС (45,1%) в сравнении со здоровыми добровольцами (3,4%), $P < 0,001$. Присутствие антител IgG ВПГ не различалось в основной группе и в контроле [17]. Исследования показали, что ВПГ-1 реактивируется в периферической крови пациентов с РС во время обострения и, возможно, играет роль в иницировании экзакербаций рассеянного склероза [18].

В связи с вышесказанным, представляем клинический случай рецидивирующей ВПГ-инфекции у больной рассеянным склерозом.

Больная М., 37 лет. Дебют заболевания: 07.01.2012 г. появились герпетические высыпания в области поясницы, температура 37,5 °С. Спустя 2 дня возникла асимметрия лица, 10.01.12 г. - обратилась к неврологу в поликлинику, лечилась амбулаторно с диагнозом «острая невралгия лицевого нерва справа», с положительным эффектом. Через 1 неделю появилось головокружение, 22.01.2012 г. - присоединилось двоение при взгляде вправо. Выполнено МРТ головного мозга (02.02.2012 г.) — в белом веществе перивентрикулярно многочисленные очаги до 7 мм. Очагов в мозжечке не выявлено. Заключение: демиелинизирующее заболевание ГМ. Отсутствуют срезы ствола. Направ-

лена на кафедре нервных болезней ЯГМУ для консультирования комиссией в Центре демиелинизирующих заболеваний. При осмотре (06.02.2012 г.): правый глаз не доводит на 4 мм вправо. Горизонтальный нистагм. Симптом «ресниц» справа. Гипалгезия в области 2 ветви тройничного нерва справа. Рефлексы на руках оживлены, S>D, кистевые аналоги с обеих сторон. Парезов в конечностях нет. Брюшные рефлексы не вызываются. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. **Заключение: Клинически изолированный синдром с наличием стволовой симптоматики.** Самостоятельная ходьба без ограничений. Рекомендовано: анализ крови на АТ к вирусам герпеса, контроль МРТ головного мозга с контрастным усилением.

Серологическое исследование крови (22.02.2012 г.): антитела к ВПГ 1,2 типа IgM-2,5; антитела к ВПГ 1,2 типа IgG – 21,24 (норма <1,1); ВВЗ IgM и IgG- отрицательно; антитела к капсидному антигену VCA вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) IgM- отрицательно; АТ к капсидному антигену VCA ВЭБ IgG 17,7; антитела к раннему антигену EA ВЭБ IgG - отрицательно; антитела к ядерному антигену NA ВЭБ IgG – 247,9; антитела ЦМВ IgM – отрицательно; антитела ЦМВ IgG – 8,2. Консультирована инфекционистом на кафедре инфекционных болезней ЯГМУ, проведено лечение (ацикловир 200 мг 5 р/сут 7 дней; ронколейкин 500 тыс ЕД п/к №5; противогерпетическая вакцина в/к через 1 день №5). После вакцинации отмечала уменьшение двоения в глазах. Повторно МРТ ГМ (28.03.2012 г.) – по сравнению с МРТ от 02.02.2012 отмечается увеличение очага демиелинизации справа по переднему краю заднего рога бокового желудочка до 6 мм в диаметре. Остальные очаги прежних размеров. Контрастное вещество не накапливают.

Дальнейшее течение заболевания, второе обострение: В начале сентября 2012 г. – появление двоения перед глазами при взгляде влево. На МРТ ГМ (19.09.2012 г.) – появление новых очагов, кольцевидное накопление контраста в одном очаге, диффузное накопление во 2 очаге. Повторно консультирована в Центре демиелинизирующих заболеваний. Неврологический статус (15.10.2012 г.): Движения глазных яблок не ограничены. Нистагма нет. Центральные парез VII, XII пары слева. СХР с рук, коленные симметричны, средней живости. Кистевых аналогов нет. Парезов нет. Чувствительность не нарушена. Легкая интенция при ПНП. В позе Ромберга устойчива. Отмечает герпетические высыпания с периодичностью 1-2 раза в месяц, проходит курсы противовирусной терапии (неовир, ацикловир). Выставлен диагноз: **«Рассеянный склероз, ремитирующее течение, с наличием глазодвигательных нарушений, стадия затухающего обострения. Самостоятельная ходьба без ограничений. Сопутствующий: рецидивирующая герпетическая инфекция».** Рекомендовано: включение в Федеральный регистр больных рассеянным склерозом; для профилактики обострений рекомендуется лечение препаратом интерферона бета-1а 30 мкг в/м 1 раз в неделю. С января 2013 г. по настоящее время получает препарат интерферона бета-1а (Синновекс), переносимость удовлетворительная, побочных эффектов нет, в начале небольшой гриппоподобный синдром, обострений не было. МРТ головного мозга с контрастным усилением (23.12.2013 г.) – без отрицательной динамики, отдельные очаги уменьшились в размерах, контраст не накапливают, свежих очаговых изменений нет, в шейном отделе очаги отсутствуют. **Заключение: Рассеянный склероз, ремитирующее течение,**

двусторонняя пирамидная недостаточность, ремиссия на фоне терапии интерфероном бета-1а 30 мкг в/м 1 раз в неделю. Самостоятельная ходьба без ограничений. EDSS 1,0.

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

Исход заболевания: С сентября 2015 г. по настоящее время (катамнез на протяжении 3 лет) отмечает урежение количества рецидивов ВПГ-инфекции до 1-2 раз в год, проходит профилактические курсы противовирусной терапии. МРТ головного мозга (07.12.2018 г.) – без динамики, при контрастировании – накопления контраста нет. С октября 2012 г. по декабрь 2018 г. обострений рассеянного склероза не было (стойкая ремиссия).

Выводы: В последние годы продолжается активное изучение роли герпес-вирусов в развитии и течении РС. Многие исследователи разделяют мнение, что в развитии РС инфекционные агенты играют роль триггера процесса в синергизме с другими факторами окружающей среды и генетической предрасположенностью. Полученные данные дают основание предположить, что ВПГ, возможно, являются кофактором, способным провоцировать возникновение и/или поддержание демиелинизирующего процесса. Данный клинический случай является иллюстрацией того, как реактивация ВПГ-инфекции явилась триггером дебюта рассеянного склероза. Своевременная постановка диагноза и назначение специфического лечения препаратами изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС) позволяют снизить частоту обострений РС. Из приведенного наблюдения видно, что на фоне нескольких проведенных курсов противовирусной терапии прослеживается отчетливая положительная динамика: уменьшение частоты эпизодов реактивации ВПГ-инфекции с 10-12 до 1-2 раз в год, улучшение лабораторных показателей. Однако сохраняются редкие эпизоды реактивации, требующие специфической противовирусной терапии. Предупреждение заболеваний, вызванных герпес-вирусами, а также достижение длительной ремиссии невозможно без восстановления нарушенного противовирусного иммунитета. Лишь проведение комплексной противовирусной терапии (с привлечением врачей различных специальностей, в первую очередь инфекционистов) способствует уменьшению распространения вируса, тяжести и продолжительности заболевания. Лечение с помощью противовирусных препаратов ВПГ-инфекции должно быть начато в течение 72 часов с момента появления сыпи и продолжаться в течение 10-14 дней. Раннее и эффективное лечение снижает риск осложнений. Принимая во внимание широкую распространенность герпесвирусных инфекций, следует помнить о возможности ее реактивации и негативном влиянии на течение рассеянного склероза.

Литература:

1. Колосниц А.Г., Малевич Ю.К., Колосниц Н.Д. и др. Вирус простого герпеса и его роль в патологии человека. — Мн.: Наука и техника, 1986. — 262 с.
2. Шульженко А. Е., Викулов Г. Х., Тутушкина Т. В. Герпетические инфекции — настоящее и будущее// Трудный пациент. 2003. № 4. Т. 1. С. 6–15.
3. Исаков В. А., Рыбалкин С. Б., Романцов М. Г. Герпесвирусная инфекция: Рекомендации для врачей. — СПб., 2006. — 96 с.
4. Хахалин Л. Н. Неизвестная эпидемия: герпес. Смоленск: Фармаграфикс, 1997.- 162 с.
5. Исаков В. А. Герпесвирусные инфекции человека : руководство для врачей. — 2-е изд., перераб. и доп. / под ред. В. А. Исакова Архипова Е. И., Исаков Д. В. // СПб.: СпецЛит, 2013. — 670 с.
6. Цинзерлинг В.А. Поражение нервной системы при герпесе / В.А. Цинзерлинг, М.Л. Чухловина // СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. — С.237—271.
7. Ющук Н.Д. Поражение нервной системы при герпетических инфекциях/ Ющук Н.Д. и др. // М.: Профиль, 2005. — С. 14-20.
8. Завалишин И.А., Спирин Н.Н., Бойко А.Н., Никитин С.С.. Хронические нейроинфекции, 2 издание. М.: Геотар-медиа, 2017. 592 с.
9. Лобзин Ю.В. Практика лабораторных исследований при инфекционных заболеваниях. /Под общей редакцией проф. Ю.В.Лобзина, // СПб: ЭЛБИ-СПб, 2005. — 276 с.
10. Lafferty W.E. The changing epidemiology of HSV-1 and HSV-2 and implications for serological testing. Herpes. 2002 Jul;9(2):51–5.
11. Завалишин И.А., Пирадова М.А., Бойко А.Н., Никитин С.С., Спирин Н.Н., Переседова А.В. Аутоиммунные заболевания в неврологии. Клиническое руководство. - Т. 1. — М.: РООИ «Здоровье человека», 2014. — 400 с.: ил.
12. Бойко А.Н., Быкова О.В., Сиверцева С.А. Рассеянный склероз у детей и подростков: клиника, диагностика, лечение. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. — 408 с.
13. Попова Е.В., Бойко А.Н., Хачанова Н.В., Шаранова С.Н. Вирус Эпштейна—Барр в патогенезе рассеянного склероза (обзор). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2, 2014; Вып. 2.
14. Железникова Г. Ф., Скрипченко Н. В., Иванова Г. П., Суровцева А. В., Е. Ю. Скрипченко. Герпес-вирусы и рассеянный склероз. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(9): 133-143.
15. Ferrante P, Mancuso R, Pagani E, Guerini FR, Calvo MG, Saesella M, Speciale L, Caputo D. Molecular evidences for a role of HSV-1 in multiple sclerosis clinical acute attack. J Neurovirol. 2000 May;6 Suppl 2:S109-14.
16. Najafi S, Ghane M, Poortahmasebi V, Jazayeri SM, Yousefzadeh-Chabok S. Prevalence of Herpes Simplex Virus Infection in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Case-Control Study in the North of Iran. Archives of Clinical Infectious Diseases. 11(3): e36576 , DOI: 10.5812/archcid.36576.
17. 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; 76(23):1989-1995. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821e552a.
18. Djelilovic-Vranic J, Alajbegovic A. Role of early viral infections in development of multiple sclerosis. Med Arch. 2012; 66(3 suppl 1):37-40.