

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-54-59>



Инфекционный статус больных с оптическим невритом воспалительной и демиелинизирующей этиологии

В.В. Нероев^{1, 2}, Е.К. Елисеева¹ ✉, Г.И. Кричевская¹, Г.А. Давыдова¹, М.Н. Захарова³

¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

³ ФГБНУ «Научный центр неврологии» Минобрнауки России, Волоколамское шоссе, д. 80, Москва, 125367, Россия

Цель работы — изучить распространенность различных хронических инфекций, частоту их реактивации и характерные ассоциации микроорганизмов у больных с оптическим невритом (ОН) различной этиологии. **Материал и методы.** У 13 пациентов с ОН воспалительной этиологии и 12 пациентов с ОН при рассеянном склерозе с помощью иммуноферментного анализа исследовалась сыворотка крови на широкий спектр инфекционных возбудителей. **Результаты.** У всех пациентов выявлено микст-инфицирование различными микроорганизмами, у 64 % наблюдалась ассоциация 4 и более возбудителей. Пациенты обеих групп инфицированы вирусом Эпштейна — Барр (100 %), цитомегаловирусом (92 %) и вирусами простого герпеса (92 %) 1-го и/или 2-го типа с серологическими признаками их реактивации. Сочетание герпес-вирусной реактивации, токсоплазменного и урогенитального инфицирования чаще определялось у больных с демиелинизирующим ОН. У пациентов с рассеянным склерозом документирована взаимосвязь: чем выше степень инфицированности (комбинацией из пяти или более возбудителей), тем ниже острота зрения в дебюте заболевания ($p < 0,05$) и тем неблагоприятнее визуальный прогноз. **Заключение.** Смешанное инфицирование может играть важную роль в патогенезе ОН, в том числе и демиелинизирующей природы, в качестве триггерного илиотягощающего фактора.

Ключевые слова: оптический неврит; рассеянный склероз; иммуноферментный анализ; офтальмотропные хронические инфекции

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Нероев В.В., Елисеева Е.К., Кричевская Г.И., Давыдова Г.А., Захарова М.Н. Инфекционный статус больных с оптическим невритом воспалительной и демиелинизирующей этиологии. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (3): 54—9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-54-59>

The infectious status of patients with optic neuritis of inflammatory and demyelinating etiologies

Vladimir V. Neroev^{1, 2}, Elena K. Eliseeva¹ ✉, Galina I. Krichevskaya¹, Galina A. Davydova¹, Maria N. Zakharova³

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

² Moscow Evdokimov State Medical Stomatological University, 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

³ Research Center of Neurology, 80, Volokolamskoye Hgwy, 125367, Moscow, Russia
eliseevaek@ya.ru

Purpose: to study the prevalence of various chronic infections, the frequency of their reactivation and characteristic associations of microorganisms in patients with optic neuritis of various etiologies. **Material and methods.** 13 patients with optic neuritis (ON) and 12 patients with ON and multiple sclerosis were tested for a broad range of infectious agents in their blood serum. **Results.** All patients were shown to have

mixed infections; 64 % of them had an association of 4 or more infectious agents. The patients of both groups were infected with Epstein-Barr virus (100 %), Cytomegalovirus (92 %) and Herpes simplex viruses (92 %) types 1 and/or 2 with serological signs of their reactivation. The combination of Herpes virus reactivation, Toxoplasma and urogenital infection was more often detected in patients with demyelinating ON. In patients with multiple sclerosis, a mutual correlation was detected: the higher the degree of infection (combination of 5 or more pathogens), the lower the visual acuity at the onset of the disease ($p < 0.05$) and the less favourable the vision prognosis. Conclusion. Possibly, mixed infection may play an important role in the pathogenesis of ON, including that of demyelinating etiology, as a trigger or an aggravating factor.

Keywords: optic neuritis; multiple sclerosis; ELIA; ophthalmotropic chronic infections

Conflict of interests: there is no conflict of interest.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Neroev V.V., Eliseeva E.K., Krichevskaya G.I., Davydova G.A., Zakharova M.N. The infectious status of patients with optic neuritis of inflammatory and demyelinating etiologies. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (3): 54–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-54-59>

Среди патологий зрительного нерва оптический неврит (ОН) встречается в 30–40 % случаев [1, 2]. Наиболее частыми причинами ОН являются бактериальные и вирусные инфекции, демиелинизирующие, аутоиммунные и другие системные заболевания. Согласно данным литературы, в 17–60 % случаев этиологию ОН выявить не удается [3, 4]. У молодых пациентов в большинстве случаев ОН является клинически изолированным синдромом рассеянного склероза (РС) [1, 5].

Возможная роль инфекций в развитии РС широко обсуждается в отечественной и зарубежной литературе. Результаты лабораторных и клинических исследований подтверждают связь между инфекциями и дебютом и/или обострением демиелинизирующего заболевания [6, 7]. Экспериментально доказана способность ряда вирусов запускать процесс демиелинизации. Описаны энцефалиты и энцефаломиелиты вирусной этиологии, встречающиеся чаще в детском и подростковом возрасте, которые по клинической картине схожи с дебютом РС [8]. После проведения этиотропного лечения пациенты преимущественно выздоравливают, однако хронизация воспалительного процесса ассоциирована с высоким риском развития в дальнейшем демиелинизирующего заболевания.

У больных с РС в сыворотке крови с гораздо большей частотой и в более высоких титрах обнаруживаются антитела к ряду вирусов. Наиболее веские доказательства получены в отношении вируса простого герпеса (ВПГ) и вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ) [4, 9–12].

По данным ВОЗ, на 2017 г. из 6 млрд населения Земли 3 млрд 700 млн человек инфицированы ВПГ. Доказано, что у 85–90 % больных РС в сыворотке крови определялись IgG-антитела к ВПГ 1-го типа и у 70–90 % больных был обнаружен вирус герпеса человека 6-го типа [13–15]. E. Leibovitch и S. Jacobson выявили с помощью иммуноцитохимического окрашивания вирусные антигены ВПГ 1-го типа в демиелинизированных очагах: в нейронах, олигодендроцитах, лимфатических клетках и микроглии [16]. Вирус герпеса 6-го типа был обнаружен в Т- и В-клетках, клетках глии и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [17]. S. Simpson и соавт. документировали у 145 пациентов с РС взаимосвязь между наличием в сыворотке крови антител к вирусу герпеса человека 6-го типа и риском обострения основного заболевания [18]. Позднее A. Pormohammad и соавт. у когорты больных РС также отметили высокую взаимосвязь инфицирования ВПГ 6-го типа с большой вероятностью развития РС [19].

A. Hassani и соавт., проведя исследование с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) 1055 постморталь-

ных образцов тканей головного мозга при РС на наличие ВЭБ, доказали присутствие ДНК ВЭБ в В-клетках, а также астроцитах и микроглии в 90 % случаев [20]. E. Waubant и соавт. выяснили, что наличие антител к ядерному антигену-1 ВЭБ связано с повышенным риском развития РС. Риск заболевания РС возрастает в 2–3 раза у пациентов, перенесших ВЭБ в подростковом и молодом возрасте [21]. Исследование сыворотки крови и ЦСЖ у пациентов с РС показало повышение ядерного антигена EBNA 1 и 2, ассоциированного с латентным течением инфекционного процесса [22]. В последнее время появился ряд работ, посвященных молекулярной мимикрии. Так, Y. Lomakin и соавт. доказали триггерную роль ВЭБ, выявив *in vitro* кросс-реактивные антитела между связывающим белком ВЭБ и основным белком миелина (ОБМ) [23].

М.С. Грись и соавт. при лабораторном исследовании сыворотки крови на противоинфекционные антитела у 122 пациентов с РС показали, что во время обострения основного заболевания уровень IgM антител к ВЭБ выше, чем в ремиссию. Авторы выявили корреляционную связь между повышением антител к VCA IgM ВЭБ и появлением новых очагов на МРТ [24]. Изучались также антитела к небелковым компонентам нервной ткани — липидам и гликанам [25]. Установлено, что выявление олигоклональных полос, состоящих из липид-специфичных антител (IgM), в ЦСЖ у пациентов с РС связано с более тяжелым течением заболевания и быстрым прогрессированием аксональной дегенерации, а также с выраженной атрофией головного мозга по данным МРТ. Среди возможных механизмов образования антител описана молекулярная мимикрия к вирусам, в частности к ВЭБ.

Широко известно, что в нейронах и глиальных клетках обнаружены рецепторы витамина D, и наибольшая их концентрация наблюдается в гиппокампе, гипоталамусе, таламусе, базальных ядрах и черной субстанции. Доказано, что ядерный антиген-2 ВЭБ может связываться с рецепторами к витамину D, вызывая его дефицит и снижая тем самым его нейропротективный эффект [26].

Помимо этого, ВЭБ способен индуцировать эндогенные ретровирусы (HERV-вирусы), принимающие участие в развитии и/или обострении РС [27, 28]. Доказано, что люди, не инфицированные ВЭБ, имеют низкий риск развития РС [29].

Несмотря на большое количество проведенных эпидемиологических, морфологических, экспериментальных и клинических исследований, результаты которых указывают на связь между инфекциями и демиелинизирующей патологией, в этой проблеме остается ряд нерешенных вопросов.

Неясно, какую роль играют экстраокулярные инфекции в патогенезе оптических невритов на фоне РС.

ЦЕЛЬ работы — изучить распространенность различных хронических инфекций, частоту их реактивации и характерные ассоциации микроорганизмов у больных с ОН различной этиологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 25 человек (4 мужчин, 21 женщина) в возрасте от 22 до 58 лет (средний возраст 39 ± 11 лет) с дебютом ОН. Исходя из этиологии заболевания, все пациенты были разделены на две группы: 1-я группа — 12 больных с ОН на фоне РС (2 мужчин и 10 женщин, средний возраст $35,0 \pm 7,4$ года), 2-я группа — 13 больных с ОН воспалительной этиологии (2 мужчин и 11 женщин, средний возраст 42 ± 12 лет).

Всем пациентам проведено стандартное офтальмологическое обследование, дополненное оптической когерентной томографией, фоторегистрацией глазного дна, электрофизиологическими исследованиями.

Для оценки инфекционного статуса больных до начала лечения определяли серологические маркеры хронической и активной инфекции — специфические антитела, относящиеся к разным классам иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA). Сыворотку крови исследовали методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом ИФА-анализаторе «Лазурит» (США) с коммерческими диагностическими тест-системами «Вектор-Бест» (Кольцово). Определяли IgG антитела к герпес-вирусам: ВПГ 1-го типа, ВПГ 2-го типа, цитомегаловирусу (ЦМВ), ВЭБ, токсоплазме гондии (*Toxoplasma gondii*), токсокаре канис (*Toxocara canis*), а также IgG и IgA антитела к хламидии трахоматис (*Chlamydia trachomatis*), хламидофиле пневмония (*Chlamydophila pneumoniae*), микоплазме гоминис (*Mycoplasma hominis*), уреоплазме уреалитикум (*Ureaplasma urealyticum*). По характеру серологического ответа устанавливали наличие и фазу инфекции (первичная, хроническая, рецидив хронической). Маркерами реактивации ВПГ 1-го и/или 2-го типа были IgG антитела к предранним антигенам ВПГ 1-го и/или 2-го типа, ЦМВ и раннему антигену ВЭБ.

Интерпретация результатов серологических исследований на ВЭБ проводилась согласно рекомендациям производителя тест-систем. IgA-антитела рассматривали в качестве маркеров активной или вялотекущей инфекции, вызванной хламидией трахоматис (*Chlamydia trachomatis*), хламидофиле пневмония (*Chlamydophila pneumoniae*), уреоплазмой уреалитикум (*Ureaplasma urealyticum*), микоплазмой гоминис (*Mycoplasma hominis*).

Статистический анализ проводился с помощью компьютерных программ Microsoft Excel и пакетов прикладных программ Statistica-10.0 и MATLAB2014. Статистически значимые различия между выборками и значениями нормы определяли по критерию Стьюдента. Достоверным считали отличие при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных серологического исследования показал, что все обследованные нами больные инфицированы возбудителями хронических инфекций. Подавляющее число пациентов были инфицированы ВЭБ, ЦМВ, ВПГ 1-го и 2-го типа. Об этом свидетельствует наличие IgG-антител к поздним антигенам этих вирусов. Полученные показатели соответствуют распространенности вирусов в популяции [19].

При обследовании пациентов 1-й группы (с ОН на фоне РС, 12 больных) у 11 (92 %) из них выявлена хроническая

инфицированность ВПГ 1-го и 2-го типа. У 8 человек обнаружены IgG-антитела к ранним антигенам, указывающие на реактивацию ВПГ. По данным литературы, распространенность в популяции ВПГ 1-го и 2-го типа существенно не отличается [12]. Нами отмечена более частая реактивация ВПГ 1-го типа, чем ВПГ 2-го типа, что согласуется с результатами, полученными при обследовании пациентов с другими офтальмологическими заболеваниями [30–32]. Маркеры активной ВПГ-инфекции (IgM-антитела) не обнаружены.

Хроническая инфицированность ЦМВ у пациентов 1-й группы составила 92 %, IgM-антитела к ЦМВ выявлены у одного больного, и у 2 больных обнаружены IgG-антитела к предранним антигенам ЦМВ.

Все пациенты с ОН на фоне РС инфицированы ВЭБ, при этом у 3 больных определялись антитела к ранним антигенам (EA IgG-антитела), маркеры активной ВЭБ инфекции (VCA IgM-антитела) не обнаружены. Полученные нами результаты в отношении верификации в сыворотке крови больных с демиелинизирующим ОН вирусов группы герпеса, в особенности ВЭБ, согласуются с данными литературы о существенной роли этих инфекционных агентов в патогенезе РС [2, 6, 11, 20].

Хроническая инфицированность другими возбудителями определялась реже: токсоплазма гондии выявлена у 7 (58 %) больных, хламидия трахоматис — у 2 (17 %) больных, уреоплазма уреалитикум — у 2 (17 %) больных, микоплазма гоминис — у 3 (25 %) пациентов. Обнаружены серологические признаки реактивации микоплазмы у 2 пациентов, маркеры активности других возбудителей не обнаружены.

Выявлена смешанная хроническая инфицированность в различных сочетаниях: у одного больного определялась комбинация из 7 возбудителей (ВПГ, ЦМВ, ВЭБ, хламидия трахоматис, хламидофила пневмония, уреоплазма уреалитикум, микоплазма гоминис), еще у одного пациента обнаружено сочетание 6 возбудителей (ВПГ, ЦМВ, ВЭБ, хламидия трахоматис, хламидофила пневмония, микоплазма гоминис), также у одного больного выявлено 5 возбудителей (ВПГ, ЦМВ, ВЭБ, токсоплазма гондии, микоплазма гоминис). Комбинация из 4 возбудителей диагностирована у 7 пациентов, у одного больного — из 3 возбудителей и еще у одного больного — из 2. Чаще всего наблюдалось сочетание ВПГ 1-го и 2-го типа, ВЭБ и ЦМВ и токсоплазмы гоминис. Моноинфицирование и отсутствие инфицирования у обследованных больных не выявлено.

Сопоставление результатов лабораторного и офтальмологического обследования показало, что по мере снижения остроты зрения нарастала частота обнаружения IgG-антител к офтальмотропным инфекциям, свидетельствующих о хронической инфицированности. Так, у трех пациентов с наиболее низкой остротой зрения (отсутствие светоощущения) выявлено инфицирование комбинацией из 5, 6 и 7 возбудителей ($p < 0,05$). У двух из них определялись маркеры активной ЦМВ-инфекции и микоплазмы гоминис. После проведенного лечения зрение трех пациентов восстановилось частично и составило несколько сотых.

Согласно результатам зарубежных и отечественных исследований, значимой связи между РС и токсоплазмой гондии нет [33, 34], в то время как при различных глазных заболеваниях (uveитах, нейроретинитах, папиллитах и ретробульбарных невритах) хроническое инфицирование токсоплазмой гондии встречается часто [30–32, 35]. Исходя из этого можно предположить, что у пациентов 1-й группы, помимо вирусов группы герпеса, триггерную роль в развитии ОН может играть токсоплазма гондии, что требует подтверждения на большей когорте больных с ОН при РС.

Результаты серологических исследований у пациентов 2-й группы (с ОН воспалительной этиологии, 13 больных) показали хроническую инфицированность ВПГ 1-го и 2-го типа (11 больных, 85 %). У 7 больных обнаружены IgG к преданным антигенам, указывающие на реактивацию ВПГ 1-го типа (у 6 человек) и 2-го типа (у одного человека). В группе пациентов с ОН воспалительной этиологии так же, как и у больных с демиелинизирующим ОН, отмечена более частая реактивация ВПГ 1-го типа, чем ВПГ 2-го типа. Маркеры активной ВПГ-инфекции (как и у пациентов 1-й группы) не обнаружены.

Хроническая инфицированность ЦМВ составила 92 %, IgM-антитела к ЦМВ определялись у 2 больных, и еще у 3 пациентов выявлены IgG-антитела к преданным антигенам ЦМВ. Следует отметить, что у пациентов обеих групп IgM-антитела к ЦМВ определялись несколько реже, чем к преданным антигенам ЦМВ.

ВЭБ инфицированы 11 пациентов 2-й группы, при этом у 3 больных обнаружены EA IgG-антитела к преданным антигенам ЦМВ, и у одного пациента определялись VCA IgM-антитела, являющиеся маркерами активной ВЭБ-инфекции.

Гораздо реже определялась хроническая инфицированность другими офтальмотропными инфекциями. Так, обнаружены IgG-антитела к токсоплазме гондии у 4 (31 %) больных, к токсокаре канис — у одного пациента, к хламидии трахоматис — также у одного больного, к хламидофиле пневмония — у одного пациента, к микоплазме гоминоис — у одного больного. Серологические маркеры реактивации микоплазмы гоминоис обнаружены у 2 пациентов; IgA-антитела к уреаплазме уреалитикум выявлены у одного человека.

У 12 больных с ОН воспалительной этиологии обнаружено инфицирование по смешанному типу. Микстинфицирование включало в себя сочетание из 6 возбудителей (один пациент — сочетание ВПГ, ЦМВ, ВЭБ, токсоплазмы гондии, хламидии трахоматис, хламидофилы пневмония), 5 возбудителей (один больной — сочетание ВПГ, ЦМВ, ВЭБ, токсоплазмы гондии и микоплазмы гоминоис), 4 возбудителей (4 пациента — комбинация ВПГ, ЦМВ, ВЭБ, токсоплазмы гондии). У 5 пациентов обнаружена комбинация из 3 возбудителей (ВПГ, и/или ЦМВ, и/или ВЭБ и токсоплазма гондии), у 2 больных обнаружено инфицирование ВПГ и ЦМВ.

При офтальмологическом осмотре существенного снижения зрения, а также взаимосвязи между остротой зрения и частотой обнаружения маркеров офтальмотропных инфекций не обнаружено.

Таким образом, у пациентов 1-й группы с ОН демиелинизирующей этиологии помимо хронической инфицированности ВПГ преимущественно 1-го типа, ЦМВ и ВЭБ чаще обнаруживались IgG-антитела к токсоплазме гондии. Выявлено существенное снижение зрения у пациентов с ОН при РС, инфицированных комбинацией из 5 и более возбудителей. В 1-й группе несколько чаще также отмечалось присоединение урогенитальной инфекции.

У пациентов 2-й группы с ОН воспалительной этиологии выявлена хроническая инфицированность ВПГ также преимущественно 1-го типа, ЦМВ и ВЭБ. Реже определялась хроническая инфицированность другими офтальмотропными инфекциями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У всех пациентов с ОН различной этиологии выявлено микстинфицирование различными микроорганизмами, у 64 % больных наблюдалась ассоциация 4 и более возбудителей. У пациентов с ОН воспалительной этиологии несколько чаще преобладала инфицированность вирусами

группы герпеса с серологическими признаками их реактивации. У пациентов с ОН на фоне РС помимо возбудителей группы герпеса определялось хроническое инфицирование токсоплазмой гондии ($p < 0,05$), более частое присоединение урогенитальной инфекции. У всех пациентов с демиелинизирующим ОН выявлена хроническая инфицированность ВЭБ, что совпадает с литературными данными о триггерной роли ВЭБ в дебюте и/или обострении РС. Отмечена взаимосвязь между высокой степенью инфицированности комбинацией из 5 и более возбудителей и неблагоприятным прогнозом в отношении зрительных функций. Результаты работы показывают, что хроническое инфицирование ВПГ, ВЭБ, ЦМВ, токсоплазмой гондии, урогенитальными инфекциями (преимущественно микоплазмой гоминоис) и их сочетание могут являться триггерным или отягчающим факторами возникновения и/или течения ОН на фоне РС. Это говорит о необходимости проведения иммунологического обследования больных с ОН демиелинизирующей этиологии для подбора противoinфекционного лечения с целью повышения остроты зрения, возможного снижения количества эпизодов обострения основного заболевания и удлинения безрецидивного периода. Необходимо проведение масштабных исследований в этом направлении на большей когорте больных с ОН при РС для изучения инфекционных факторов риска развития ОН и выявления последствий инфицирования различными микроорганизмами. Важно также определение необходимости противовирусного лечения у больных с демиелинизирующими ОН и оценка результатов терапии.

Литература/References

1. Елисеева Е.К., Нероев В.В., Зуева М.В., Цапенко И.В., Захарова М.Н. Оптический неврит на фоне рассеянного склероза (обзор литературы и результаты собственного исследования). *Точка зрения. Восток—Занад.* 2018; 2: 112–5. [Eliseeva E.K., Neroev V.V., Zueva M.V., Tsapenko I.V., Zakharova M.N. Optic neuritis with multiple sclerosis (review of literature and own data). *Point of View. East—West.* 2018; 2: 112–5 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2018-2-112-115>
2. Поваляева Д.А., Егоров В.В., Смолякова Г.П., Данилова Л.П., Еманова Л.П. Клинико-иммунологические аспекты в этиологической диагностике идиопатических оптических невритов. *Современные технологии в офтальмологии.* 2018; 2: 232–6. [Povalyeva D.A., Egorov V.V., Smoliakova G.P., Danilova L.P., Emanova L.P. Clinical and immunological aspects in etiological diagnosis of idiopathic optic neuritis. *Modern technologies in ophthalmology.* 2018; (2): 232–6 (In Russ.)].
3. Егоров В.В., Поваляева Д.А., Смолякова Г.П. и др. Новые возможности повышения эффективности патогенетического лечения оптического неврита. *РМЖ «Клиническая офтальмология».* 2016; (3): 140–4. [Egorov V.V., Povalyeva D.A., Smolyakova G.P., et al. New features to increase the efficiency of pathogenetic treatment of optic neuritis. *RMJ Clinical ophthalmology.* 2016; (3): 140–4 (In Russ.)].
4. Поваляева Д.А., Егоров В.В., Смолякова Г.П. и др. Герпес-вирусная инфекция как этиологический фактор острого идиопатического оптического неврита. *Вестник офтальмологии.* 2019; 135 (2): 4–11. [Povalyeva D.A., Egorov V.V., Smolyakova G.P., et al. Herpesviral infection as an etiological factor of acute idiopathic optic neuritis. *Vestnik ofal'mologii.* 2019; 135 (2): 4–11 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma20191350214>
5. Ширалиева Р.К., Годжаева А.М., Несруллаева Н.А. Клиническая характеристика пациентов с рассеянным склерозом и оптическим невритом в дебюте. *National journal of neurology.* 2018; 1 (13): 34–40. [Shiraliyeva R.K., Godjayeve A.M., Nesrullayeva N.A. Clinical characteristics of patients with multiplesclerosis and optic neuritis in the debut. *National journal of neurology.* 2018; 1 (13): 34–40 (In Russ.)].
6. Железничкова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Суровцева А.В., Скрипченко Е.Ю. Герпес-вирусы и рассеянный склероз. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016; 116 (9): 133–43. [Zhelezchnikova G.F., Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Surovtseva A.V., Scripchenko E.Y. Herpes viruses and multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2016; 116 (9): 133–43 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro201611691133-143>
7. Venkatesan A., Johnson RT. Infections and multiple sclerosis. *Handbook of clinical neurology.* 2014; 122: 151–71. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52001-2.00007-8>

8. Bartsch T. The spectrum of progressive multifocal leukoencephalopathy: A practical approach. *Eur. J. Neurol.* 2019; 26 (4): 566–e41. <https://doi.org/10.1111/ene.13906>
9. Ascherio A, Munger KL. Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention—an update. In: *Seminars in neurology.* 2016; 36 (2): 103–14. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1579693>
10. 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. *Arch Clin Infect Dis.* 2016; 11 (3): e36576. <https://doi.org/10.5812/archcid.36576>
11. Гончарова З.А., Белоловова Р.А., Мегерян В.А., Ярош Н.М. Влияние персистирующей герпетической инфекции на течение рассеянного склероза. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина.* 2015; 13 (1): 38–43. [Goncharova Z.A., Belovolova R.A., Megeryan V.A., Yarosh N.M. An influence of persistent herpes viral infection on the course of multiple sclerosis. *Vestnik Novosibirsk State University. Series: Biology, clinical medicine.* 2015; 13 (1): 38–43 (In Russ.).]
12. Сорокина К.Б., Чичановская Л.В., Бахарева О.Н., Ястребова Е.Н. Статистический анализ эпидемиологических особенностей течения рассеянного склероза в Тверской области. *Вестник Тверского государственного университета. Серия: Экономика и управление.* 2014; 1: 340–9. [Sorokina K.B., Chichanovskaya L.V., Bahareva O.N., Jastrebova E.N. Statistical analysis of the epidemiological characteristics of the multiple sclerosis course in the Tver region. *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser.: Jekonomika i upravlenie.* 2014; 1: 340–9 (In Russ.).]
13. Bello-Morales R, Andreu S, López-Guerrero JA. The role of herpes simplex virus type 1 infection in demyelination of the central nervous System. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020; 21 (14): 5026. <https://doi.org/10.3390/ijms21145026>
14. Duarte LF, Farias MA, Álvarez DM, et al. Herpes simplex virus type 1 infection of the central nervous system: insights into proposed interrelationships with neurodegenerative disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience.* 2019; 13: 46. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00046>
15. Кричевская Г.И. Роль вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) в общей патологии и при заболеваниях глаз. *Российский офтальмологический журнал.* 2016; 9 (1): 98–104. [Krichevskaya G.I. The role of human herpesvirus-6 (HHV-6) in general pathology and ocular inflammatory disorders. *Russian ophthalmological journal.* 2016; 1: 98–104 (In Russ.).] <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-1-98-104>
16. Leibovitch EC, Jacobson S. Evidence linking HHV-6 with multiple sclerosis: an update. *Current opinion in virology.* 2014; 9: 127–33. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2014.09.016>
17. Soldan SS, Fogdell-Hahn, Brennan M.B. Elevated serum and cerebrospinal fluid levels of soluble human herpesvirus type 6 cellular receptor, membrane cofactor protein, in patients with multiple sclerosis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society.* 2001; 50 (4): 486–93. <https://doi.org/10.1002/ana.1135>
18. Simpson JrS, Taylor B, Dwyer DE, et al. Anti-HHV-6 IgG titer significantly predicts subsequent relapse risk in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal.* 2012; 18 (6): 799–806. <https://doi.org/10.1177/1352458511428081>
19. Pormohammad A, Azimi T, Falah F, Faghiloo E. Relationship of human herpes virus 6 and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of cellular physiology.* 2018; 233 (4): 2850–62. <https://doi.org/10.1002/jcp.26000>
20. Hassani A, Corboy JR, Al-Salam S, Khan G. 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): e0192109. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192109>
21. Waubant E, Mowry EM, Krupp L, et al. Common viruses associated with lower pediatric multiple sclerosis risk. *Neurology.* 2011; 76 (23): 1989–95. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821e552a>
22. Скрипченко Е.Ю., Железникова Г.Ф., Алексеева Л.А. и др. Герпесвирусы и биомаркеры при диссеминированном энцефаломиелите и рассеянном склерозе у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021; 121 (3): 138–45. [Skripchenko E.Yu., Zheleznikova G.F., Alekseeva L.A., et al. Herpesviruses and biomarkers in disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021; 121 (3): 138–45 (In Russ.).]
23. Lomakin Y, Kudriaeva A, Kostin N, et al. Diagnostics of autoimmune neurodegeneration using fluorescent probing. *Sci Rep.* 2018; 8: 12679. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30938-0>
24. Грись М.С., Баранова Н.С., Спирин Н.Н. и др. Рассеянный склероз у пациентов с герпесвирусной инфекцией: особенности клинической картины и течения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021; 13 (1S): 21–6. [Gris M.S., Baranova N.S., Spirin N.N., et al. Clinical presentation and course of multiple sclerosis in patients with herpesvirus infection. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021; 13 (1S): 21–6 (In Russ.).] <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1S-21-26>
25. Иванова М.В., Захарова М.Н. Антитела к липидам миелина при рассеянном склерозе. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2016; 10 (2): 23–7. [Ivanova M.V., Zakharova M.N. Antibodies to myelin lipids in multiple sclerosis. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2016; 10 (2): 23–7 (In Russ.).]
26. Sintzel MB, Rametta M, Reder AT. Vitamin D and multiple sclerosis: A comprehensive review. *Neurology and therapy.* 2018; 7 (1): 59–85. <https://doi.org/10.1007/s40120-017-0086-4>
27. Morandi E, Tanasescu R, Tarlinton RE, Constantin-Teodosiu D, Gran B. Do antiretroviral drugs protect from multiple sclerosis by inhibiting expression of MS-associated retrovirus? *Front. Immunol.* 2019; 9: 3092. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03092>
28. Захарова М.Н., Логунов Д.Ю., Кочергин И.А., Бакулин И.С. Эндогенные ретровирусы: от фундаментальных исследований к этиотропной терапии рассеянного склероза. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2015; 9 (4): 49–53. [Zakharova M.N., Logunov D.Y., Kochergin I.A., Bakulin I.S. Endogenous retrovirus: from fundamental studies to etiotropic therapy of multiple sclerosis. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2015; 9 (4): 49–53 (In Russ.).]
29. Pakpoor J, Disanto G, Gerber JE, et al. The risk of developing multiple sclerosis in individuals seronegative for Epstein-Barr virus: a meta-analysis. *Multiple Sclerosis Journal.* 2013; 19 (2): 162–6. doi:10.1177/1352458512449682
30. Нероев В.В., Кричевская Г.И., Слепова О.С., Танковский В.Э., Уракова Н.А. Инфекционный статус больных с воспалительными окклюзиями вен сетчатки. *Российский офтальмологический журнал.* 2013; 6 (4): 38–41. [Neroev V.V., Krichevskaya G.I., Slepova O.S., Tankovsky V.E., Urakova N.A. The infectious status of patients with inflammatory retinal vein occlusions. *Russian ophthalmological journal.* 2013; 6 (4): 38–41 (In Russ.).]
31. Кузнецова Т.И., Астахов Ю.С. Можно ли сократить долю увеитов неясной этиологии? *Офтальмологические ведомости.* 2019; 12 (3): 21–30. [Kuznetsova T.I., Astakhov Y.S. Is it possible to cut down the number of unknown etiology in uveitis? *Ophthalmology reports.* 2019; 12 (3): 21–30 (In Russ.).] doi:10.17816/OV16369
32. Чернакова Г.М., Майчук Д.Ю., Малышева З.Г. и др. Результаты иммуноферментного анализа сыворотки крови при инфекционно-воспалительных заболеваниях переднего сегмента глаза. *Вестник офтальмологии.* 2020; 136 (2): 32–7. [Chernakova G.M., Maychuk D.Y., Malysheva Z.G., et al. Results of enzyme-linked immunoassay of the blood serum in patients with infectious and inflammatory diseases of the anterior segment of the eye. *Vestnik oftal'mologii.* 2020; 136 (2): 32–7 (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/oftalma202013602132>
33. Saberi R, Mehdi S, Shahabeddin S, et al. Is Toxoplasma gondii playing a positive role in multiple sclerosis risk? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neuroimmunology.* 2018; 322: 57–62. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.06.011>
34. Choobdarian H, Erfan M, Zamini G, et al. Comparison of serum level of toxoplasma gondii antibody between patients with multiple sclerosis and healthy people. *Int J BioMed Public Health.* 2019; 2 (4): 66–8. doi:10.22631/ijbpmh.2018.145531.1074
35. Rahimi-Esboei B, Zarei M, Mohebbi M, et al. Serologic tests of IgG and IgM antibodies and IgG avidity for diagnosis of ocular toxoplasmosis. *The Korean journal of parasitology.* 2018; 56 (2): 147–52. <https://doi.org/10.3347/kjp.2018.56.2.147>

Вклад авторов в работу: В.В. Нероев — руководство проектом; Е.К. Елисеева — сбор, обработка и анализ данных, написание текста статьи; Г.И. Кричевская — проведение иммунологических исследований, написание и редактирование статьи; Г.А. Давыдова, М.Н. Захарова — анализ и интерпретация результатов, редактирование текста статьи.

Authors' contribution: V.V. Neroev — project management; E.K. Eliseeva — data collection, processing and analysis, writing of the article; G.I. Krichevskaya — conducting immunological studies, writing and editing of the article; G.A. Davydova, M.N. Zakharova — analysis and interpretation of the results, editing of the article.

Поступила: 07.06.2022. Переработана: 14.07.2022. Принята к печати: 15.07.2022

Originally received: 07.06.2022. Final revision: 14.07.2022. Accepted: 15.07.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

² ФПДО ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Владимир Владимирович Нероев — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор¹, заведующий кафедрой глазных болезней², ORCID 0000-0002-8480-0894

Елена Константиновна Елисеева — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований¹, ORCID 0000-0002-8099-592x

Галина Исааковна Кричевская — канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики отдела иммунологии и вирусологии¹, ORCID 0000-0001-7052-3294

Галина Анатольевна Давыдова — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии сетчатки¹, ORCID 0000-0001-8754-9802

ФГБНУ «Научный центр неврологии» Минобрнауки России, Волоколамское шоссе, д. 80, Москва, 125367, Россия

Мария Николаевна Захарова — д-р мед. наук, главный научный сотрудник, руководитель 6-го неврологического отделения, ORCID 0000-0002-1072-9968

Для контактов: Елена Константиновна Елисеева,
eliseevaek@ya.ru

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

² Moscow Evdokimov State Medical Stomatological University, 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Vladimir V. Neroev — Academician of the RAS, Dr. of Med. Sci., professor, director¹, head of chair of eye diseases², ORCID 0000-0002-8480-0894

Elena K. Eliseeva — Cand. of Med. Sci., researcher of ultrasound diagnostic department¹, ORCID 0000-0002-8099-592x

Galina I. Krichevskaya — Cand. of Med. Sci., doctor of clinical laboratory diagnostics, department of immunology and virusology¹ ORCID 0000-0001-7052-3294

Galina A. Davydova — Cand. of Med. Sci., researcher, department of pathology of the retina and optic nerve¹ ORCID 0000-0001-8754-9802

Research Center of Neurology, 80, Volokolamskoye Hgwy, 125367, Moscow, Russia

Maria N. Zakharova — Dr. of Med. Sci., head of 6th department, ORCID 0000-0002-1072-9968

For contacts: Elena K. Eliseeva,
eliseevaek@ya.ru