

# МИАЛГИЧЕСКИЙ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТ / СИНДРОМ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ: УРОВЕНЬ РЕПЛИКАЦИИ ЛИМФОТРОПНЫХ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ВИРУСОВ

Дидковский<sup>1</sup> Н.А., Огурцов<sup>1</sup> Д.П., Крынский<sup>1,2</sup> С.А., Гурская<sup>1</sup> О.Г., Шипулина<sup>3</sup> О.Ю., Домонова<sup>3</sup> Э.А., Сильвейстрова<sup>3</sup> О.Ю., Компанец<sup>1</sup> И.А., Малашенкова<sup>1,2</sup> И.К.

<sup>1</sup> ФГБУ ФНКЦ физико-химической медицины ФМБА России, г. Москва;

<sup>2</sup> НИЦ «Курчатовский институт», г. Москва;

<sup>3</sup> ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва.

## MYALGIC ENCEPHALOMYELITIS/CHRONIC FATIGUE SYNDROME: REPLICATION LEVELS OF LYMPHOTROPIC HERPESVIRUSES

Didkovsky<sup>1</sup> N.A., Ogurtsov<sup>1</sup> D.P., Krynskiy<sup>1,2</sup> S.A., Gurskaya<sup>1</sup> O.G., Shipulina<sup>3</sup> O.Y., Domonova<sup>3</sup> E.A., Sylveistrova<sup>3</sup> O.Y., Kompaneets<sup>1</sup> I.A., Malashenkova<sup>1,2</sup> I.K.

<sup>1</sup> FSBIS FSCC of physical-chemical medicine, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> Central Research Institute for Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia.

В настоящее время вместо термина «синдром хронической усталости» согласно International Consensus Criteria 2011 года [1] более употребительным является термин «Миалгический энцефаломиелит/Синдром хронической усталости» (МЭ/СХУ). ВОЗ рассматривает МЭ/СХУ как неврологическое расстройство, сопряжённое с дисфункцией иммунной системы. Основным проявлением МЭ/СХУ является немотивированная выраженная общая слабость, на длительное время лишаящая больного активного участия в повседневной жизни. Кроме общей слабости и повышенной утомляемости, больные часто жалуются на головную боль, артралгии, миалгии, ухудшение памяти, депрессию, расстройства сна, а в ряде случаев также на субфебрильную температуру, болезненные ощущения в горле, увеличение шейных лимфатических узлов [2]. Этиология МЭ/СХУ до настоящего времени остаётся окончательно неустановленной. Ранее мы сообщали о возможном участии в развитии данного заболевания вируса Эпштейна-Барр [3], что согласуется с данными ряда авторов. В литературе имеются единичные сообщения о выявлении ВГЧ-7 у пациентов с МЭ/СХУ [4,5,6]. До настоящего времени эффективные методы лечения

больных МЭ/СХУ не разработаны, что свидетельствует о недостаточном понимании патогенеза заболевания.

**Цель исследования:** изучить частоту и степень репликации лимфотропных герпесвирусов (вирус герпеса человека 7-ого типа ВГЧ-7, вирус Эпштейна-Барр ВЭБ, вирус герпеса человека 6-ого типа ВГЧ-6) у больных МЭ/СХУ.

Исследованы образцы слюны и периферической крови 35 больных МЭ/СХУ (основная группа) – 16 мужчин и 19 женщин (средний возраст  $34,5 \pm 5,1$  лет), 24 пациентов с наличием признаков вторичного иммунодефицита (ВИД) без симптомов МЭ/СХУ (группа сравнения) – 10 мужчин и 14 женщин (средний возраст  $36,2 \pm 5,8$  лет) и 24 условно здоровых добровольца (группа контроля) – 9 мужчин и 15 женщин (средний возраст  $32,0 \pm 5,2$  года). Диагноз МЭ/СХУ ставился на основании критериев CDC (Center Disease Control) и международных консенсусных критериев миалгического энцефаломиелита 2011 года [1]. Количественное определение ДНК в образцах слюны и периферической крови проводили методом ПЦР при помощи наборов реагентов «АмплиСенс» (разработаны в ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора) в соответствии с

инструкцией производителя.

Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета программ Microsoft Office Excel (Microsoft, 2007). Все численные данные представлены как  $M \pm m$ . Достоверность различий количественных показателей между группами определялась посредством U-критерия Манна-Уитни и критерия согласия Пирсона ( $\chi^2$ ). Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

При исследовании образцов слюны во всех группах практически во всех случаях была обнаружена ДНК исследованных герпесвирусов, либо одного, либо двух или трёх типов. Частоты обнаружения ВГЧ-7 в исследованных группах практически не различались (95%; 91% и 92% соответственно). Однако частота обнаружения ДНК одного только ВГЧ-7 в группе больных МЭ/СХУ была достоверно ниже по сравнению с пациентами группы сравнения и с контрольной группой (6%; 46% и 63% соответственно;  $p < 0,005$ ). В то же время, частота обнаружения ДНК одновременно всех трёх исследованных вирусов, – ВГЧ-7, ВГЧ-6 и ВЭБ, была достоверно выше у больных МЭ/СХУ, чем в группе сравнения и группе контроля (29%, 4% и 4% соответственно;  $p < 0,025$ ). Следует также отметить, что в группе больных МЭ/СХУ ВГЧ-7 чаще встречался в сочетании с ВЭБ, нежели в двух других группах (29%, 8% и 4% соответственно;  $p < 0,025$ ), в то время как частоты одновременного обнаружения ДНК ВГЧ-7 и ВГЧ-6 практически не различались.

В группе больных МЭ/СХУ по сравнению с группой сравнения и с контролем была достоверно выше частота выявления ДНК ВЭБ (60%, 16% и 8% соответственно,  $p < 0,005$ ). Также в группе больных МЭ/СХУ по сравнению с группой сравнения отмечалась тенденция к более частому выявлению ДНК ВГЧ-6 (63% и 46% соответственно;  $p > 0,05$ ), при этом различие в частоте выявления ДНК ВГЧ-6 между основной группой и контролем было статистически достоверным (63% и 29% соответственно;  $p < 0,025$ ).

Уровень репликации ВЭБ в основной группе также был достоверно выше, чем в группе сравнения ( $126129 \pm 38446$  копии/мл и  $4746 \pm 3422$  копии/мл,  $p < 0,01$ ) и в контроле ( $126129 \pm 38446$  копии/мл и  $63 \pm 56$  копии/мл,  $p < 0,01$ ). Уровень репликации ВГЧ-6 у больных МЭ/СХУ имел тенденцию к повышению по сравнению с группой сравнения ( $1731 \pm 465$  копии/мл и  $942 \pm 476$  ко-

пии/мл соответственно,  $p > 0,05$ ) и был достоверно выше показателя контрольной группы ( $1731 \pm 465$  копии/мл и  $496 \pm 319$  копии/мл соответственно,  $p < 0,01$ ).

Таким образом, результаты свидетельствуют о достоверно более частом выявлении ДНК лимфотропных герпесвирусов (ВГЧ-7, ВЭБ и ВГЧ-6) в крови и слюне пациентов МЭ/СХУ и о более высоком уровне их репликации по сравнению с пациентами с наличием ВИД. Это может быть обусловлено выявленным ранее нами и другими исследователями у пациентов с МЭ/СХУ снижением ряда показателей противовирусного иммунитета [7, 8]. Полученные данные свидетельствуют о важности включения противовирусной и иммуномодулирующей терапии (валтрекс или другие анормальные нуклеотиды, циклоферон или другие индукторы интерферона, препараты альфа и гамма интерферонов) в стандарты ведения пациентов с МЭ/СХУ.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Carruthers В.М. at al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *Journal of International Medicine*, *Journal of Internal Medicine*, Volume 270, Issue 4, pages 327–338.
2. Дидковский Н.А., Малащенко И.К. Синдром хронической усталости. *Русский медицинский журнал*. 1997.-Т.5, N 12.-С.756-762.
3. Малащенко И.К., Дидковский Н.А., Говорун В.М. и соавт. К вопросу о роли вируса Эпштейна-Барр в развитии синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции. *International Journal of Immunorehabilitation* vol. 2, №1, 2000, p. 102-112
4. Малащенко И.К., Гурская О.Г., Зуйков И.А. и соавт. О роли вируса герпеса человека 7 типа в патогенезе синдрома хронической усталости // *Российский аллергологический журнал*. -2012, №5, Вып.1, С. 193-195.
5. Kondo K et al. Chronic fatigue syndrome and herpesvirus reactivation// *Nippon Rinsho*. 2007, Yun 65 (6), p. 1043 -1048.
6. Chapenko S. at al. Association of Active Human Herpesvirus-6, -7 and Parvovirus B19 Infection with Clinical Outcomes in Patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Adv Virol*. 2012;2012:205085. doi: 10.1155/2012/205085. Epub 2012 Aug 13.
7. Малащенко И.К., Гурская О.Г., Праслова Е.И., Зуйков И.А., Дидковский Н.А. Уровень ряда провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у больных синдромом хронической усталости и иммунной дисфункции, ассоциированным с герпес-вирусной инфекцией // *Российский аллергологический журнал*. - 2011.- №4, вып. 1.- С. 214-216.
8. Brenu E.W., Huth T.K., Hardcastle S.L., Fuller K., Kaur M., Johnston S., Ramos S.B., Staines D.R., Marshall-Gradisnik S.M. Role of adaptive and innate immune cells in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Int Immunol*. 2014, 26(4):233-42.