

Оригинальная статья
УДК 616–018.1–095:578.245–078
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-4-58-65>

Система интерферонов при типичных хронических и атипично протекающих хронических активных герпесвирусных инфекциях

Е.О. Халтурина¹, И.В. Нестерова², В.В. Малиновская³, М.С. Мянди́ев²

¹Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

³Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почётного академика Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия

Автор, ответственный за переписку: Евгения Олеговна Халтурина, jane_k@inbox.ru.

Аннотация. Цель: изучение особенностей функционирования системы IFN, наличие аутоантител к IFNα у пациентов, страдающих атипичными хроническими активными герпесвирусными инфекциями (АХА-ГВИ) в сравнении с пациентами, имеющими типичное течение хронических герпесвирусных инфекций (ХГВИ). **Материалы и методы:** под наблюдением находились 485 пациентов обоего пола, от 23 до 70 лет, страдающих хроническими герпесвирусными инфекциями (335 пациентов — с АХА-ГВИ, 150 — с ХГВИ). Группа сравнения — 250 условно здоровых лиц (ГС). В комплекс исследования были включены методы детекции герпесвирусов: серодиагностика, PCR-RT. Методом ИФА было проведено исследование системы IFN (спонтанная и индуцированная продукция, сывороточная концентрация). Исследование было одобрено комиссией по вопросам этики, все пациенты дали информированное согласие. **Результаты:** определена частота встречаемости различных моно- и микст-герпесвирусных инфекций у пациентов с АХА-ГВИ (моно — 26,6%; микст — 73,4%) и ХГВИ (моно — 23,1%; микст — 76,9%), при этом показано доминирование ВЭБ у пациентов обеих групп. Выявлен дефицит сывороточного IFNα в 100% случаев в обеих группах, а IFNγ — в 67% при АХА-ГВИ и 57% — при ХГВИ. В то же время выявлены значительные достоверные различия между группами АХА-ГВИ и ХГВИ по уровню снижения IFNα (10 и в 5 раз соответственно), а для IFNγ — в 2,0 и в 2,6 раз соответственно. Показано снижение индуцированной продукции IFNα при АХА-ГВИ в 89,1% и в 47,2% (при ХГВИ). Снижение индуцированной продукции IFNγ характерно для 50% пациентов обеих групп. При этом уровень индуцированной продукции IFNα у пациентов с АХА-ГВИ был в 9 раз ниже, чем в группе контроля, и в 4,75 раза ниже, чем в группе пациентов с ХГВИ. А уровень индуцированной продукции IFNγ был в 2 раза ниже по сравнению с ХГВИ и группой контроля. **Выводы:** при оценке состояния системы ИФН у пациентов с различными хроническими герпесвирусными инфекциями выявлены значительные различия. Так, наиболее выраженные проявления интерферонопатии, заключающиеся в значительном снижении сывороточных IFNα и IFNγ и дефектах индуцированной продукции IFNα и IFNγ, наблюдаются статистически достоверно чаще в группе пациентов с атипичным течением болезни, чем в группе пациентов с типичным течением ХГВИ. Наиболее выраженные нарушения в системе IFN и отсутствие восстановления уровней IFNα и IFNγ в межрецидивный период обуславливают атипичность течения и активную вирусную репликацию у пациентов с АХА-ГВИ.

Ключевые слова: герпесвирусные инфекции, интерферонопатия, система интерферона.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Халтурина Е.О., Нестерова И.В., Малиновская В.В., Мянди́ев М.С. Система интерферонов при типичных хронических и атипично протекающих хронических активных герпесвирусных инфекциях. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(4):58-65. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-58-65.

Interferon system in typical chronic and atypically occurring chronic active herpes virus infections

E.O. Khalturina¹, I.V. Nesterova², V.V. Malinovskaya³, M.S. Myandiev²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²The Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

³National Research Centre for Epidemiology and Microbiology N.F. Gamaleya, Moscow, Russia

Corresponding author: Evgeniya O. Khalturina, jane_k@inbox.ru.

Abstract. Objective: to study the characteristics of the functioning of the IFN system, the presence of autoantibodies to INF α in patients suffering from atypical chronic active herpesvirus infections (ACA-HVI) in comparison with patients with a typical course of chronic herpesvirus infections (CHVI). **Materials and methods:** under our supervision were 485 patients of both sexes aged 23 to 70 years, suffering from chronic herpes virus infections, of which 335 patients suffered from ACA-HVI and 150 people suffered from CHVI. The comparison group was 250 conditionally healthy individuals (CG). The complex of the study included methods for detecting herpesviruses: serodiagnostics, PCR-RT. The IFN system (spontaneous and induced production, serum concentration) was tested by ELISA. The study was approved by the ethics board and informed consent was obtained from all patients. **Results:** the incidence of various mono-mixed herpesvirus infections in patients with ACA-HVI (mono — 26,6% and mixed — 73,4%) and CHVI (mono — 23,1% and mixed — 76,9%) was determined, with EBV dominance in patients of both groups. Serum INF α deficiency was detected in 100% of cases in both groups, and INF α in 67% in ACA-HVI and 57% in CHVI. At the same time, significant differences were found between the ACA-HVI and CHVI groups in the level of INF α reduction: 10 and 5 times, respectively, and for INF γ — 2.0 and 2.6 times, respectively. The induced INF α production decreased by 89.1% in ACA-HVI and 47.2% in CHVI. A decrease in induced INF γ production is characteristic of 50% of patients in both groups. At the same time, the level of induced production of INF α in patients with ACA-HVI was 9 times lower than in the control group and 4.75 times lower than in the group of patients with CHVI. And the level of induced INF γ production was 2 times lower compared to CHVI and the control group. **Conclusions:** when assessing the state of the IFN system in patients with various chronic herpes virus infections, significant differences were revealed. Thus, the most pronounced manifestations of interferonopathy, consisting in a significant decrease in serum INF α and INF γ and defects in induced IFN production of both types, are observed statistically significantly more often in the group of patients with an atypical course of the disease than in the group of patients with a typical course of CHVI. The most pronounced disorders in the IFN system and the lack of recovery of INF α and INF γ levels in the interrelational period cause atypicality of the course and active viral replication in patients with ACA-HVI.

Keywords: herpesvirus infections, interferon system, interferonopathy.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Khalturina E.O., Nesterova I.V., Malinovskaya V.V., Myandiev M.S. Interferon system in typical chronic and atypically occurring chronic active herpes virus infections. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(4):58-65. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-58-65.

Введение

Известно, что дисбаланс системы интерферонов (IFN) является краеугольным камнем иммунопатогенеза атипичных хронических активных герпесвирусных инфекций (АХА-ГВИ). Зачастую он связан не только с врождёнными, генетически обусловленными дефектами, так называемыми врождёнными ошибками иммунитета, но с приобретёнными нарушениями регуляции системы IFN на разных уровнях: рецепторном, молекулярном, на уровне ядерного трансмиттера передачи сигнала^{1,2} [1–5]. Известно, что IFN I типа играют важную роль в развитии и модуляции противовирусного иммунного ответа, осуществляемого посредством индукции генов, стимулируемых IFN (ISG), через янус-киназу (JAK) и преобразователь сигналов и активатор транскрипции сигнальных путей (STAT) [6,7]. За исключением JAK-STAT-зависимого пути (канонический путь) IFN типа I также может активировать передачу сигналов через STAT-независимые пути (так называемая неканоническая активация — через MAPK-митоген-активируемые протеинкиназы и PI3K-фосфатидилинозитол-3-киназы) [7]. Существующие многочисленные клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы IFN, которые координируют посттрансляционную модификацию (PTM) сигнальных молекул и эпигенетическую модификацию программ экспрессии генов, являющихся двумя важными механизмами регуляции передачи сигналов IFN и имеющих решающее значение для развития IFN-опосредованно иммунного

ответа. Показано, что интервенция вирусов, в частности вирусов семейства *Herpesviridae*, нарушает функциональную активность системы IFN, что лежит в основе развития иммунопатогенеза как инфекционных заболеваний, так и аутовоспалительных синдромов и процессов, посредством aberrантной активации воспалительных реакций или неадекватного контроля над течением вирусной инфекции [8–10]. Таким образом, адекватность ответа системы IFN на вирусные стимулы определяет эффективность иммунного реагирования, способствуя элиминации вируса.

Именно поэтому изучение особенностей функционирования системы интерферонов и связанные с ними особенности диагностики этих нарушений имеют столь актуальное значение в современной медицине.

Цель исследования — изучение особенностей функционирования системы IFN, наличие аутоантител к INF α у пациентов, страдающих атипичными хроническими активными герпесвирусными инфекциями (АХА-ГВИ) в сравнении с пациентами, имеющими типичное течение хронических герпесвирусных инфекций (ХГВИ).

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 485 пациентов обоего пола в возрасте от 23 до 70 лет, страдающих хроническими герпесвирусными инфекциями: 335 пациентов имели атипичное течение хронического вирусного процесса (АХА-ГВИ) и 150 человек страдали хроническими герпесвирусными инфекциями типичного течения (ХГВИ). Критериями атипичного течения ГВИ являлись рецидивирующее или упорное рецидивирующее течение ВПГ1, ВПГ2 с частотой рецидивов от 5 до 20 эпизодов в год и длительностью рецидива от 5 до 12 дней, рекуррентные ОРВИ от 5 до 24 раз в год и длительностью свыше 7 дней

¹ Исакова В.А., Исаков Д.В., Архипова Е.И. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей. СПб.; 2015.

² Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чурилова Г.А., Халтурина Е.О., Малиновская В.В. Врождённые и приобретённые интерферопатии, ассоциированные с нетипично протекающими вирусными инфекциями и с COVID-19 (монография). Спб.: Издательство «Диалог»; 2022.

(5–10 дней) с длительностью периода клинического благополучия от 3 до 6 месяцев. Кроме того, рекуррентные ОРВИ зачастую осложнялись присоединением бактериальных инфекций дыхательных путей (острый бронхит, острая пневмония и пр.) и ЛОР-органов (острый синусит, острый гнойный аденоидит и пр.). Доминирующими клиническими проявлениями у пациентов этой группы был синдром хронической усталости (СХУ) и разнообразные когнитивные расстройства. При типично протекающих ХГВИ частота рецидивов ВПГ1 и ВПГ2 не превышает 2–4 раз в год, при этом индукторами обострений являются действие стрессоров, травмы, тяжёлые соматические заболевания в стадии обострения, оперативные вмешательства, резкая смена климата, температурного режима и часовых поясов и пр. Рецидивы ХГВИ носят неосложненный характер и их длительность не превышает 3–5 дней. Группу сравнения (ГС) составляли 250 условно здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами ГИ.

Помимо традиционных методов исследования (сбор анамнеза, физикальное обследование, общеклинические исследования), с целью верификации диагноза герпесвирусных инфекций использовались методы серодиагностики (определение антител классов IgM и IgG к VCA ВЭБ, IgG EBNA, IgG ВЧГ6, IgM и IgG к ЦМВ, IgM и IgG к ВПГ1/2 типов) с помощью ИФА тест-систем НПО «Диагностические системы» (Россия), молекулярно-генетические методы исследования (детекция генома герпесвирусов

в биоматериалах (кровь, слюна, моча, соскоб с миндалин и задней стенки глотки) методом PCR-Real time тест-системы «АмплиСенс» (Россия)). Для комплексной оценки функционального состояния системы интерферонов проводилось исследование спонтанной и индуцированной продукции IFN α и IFN γ (после их индукции *in vitro* эталонными индукторами — вирусом болезни Ньюкасла (ВБН) и фитогемагглютинином (ФГА) соответственно), концентрации сывороточных IFN α и IFN γ и определение уровня антител anti-IFN α Ig G проводилось методом ИФА с использованием тест-систем (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск; ООО «Цитокин» Санкт-Петербург).

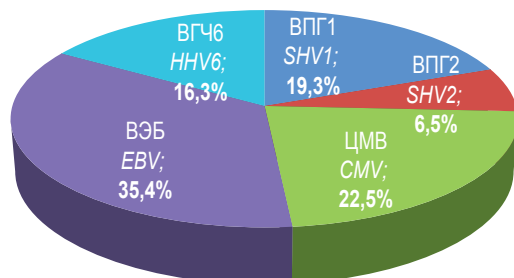
Исследование было одобрено комиссией по вопросам этики. Согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, у всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании и на обработку персональных данных.

Для статистической обработки полученных данных использованы компьютерные программы Microsoft Excel. Результаты представляли в виде медианы (верхний и нижний квартиль) Me [Q1;Q3], определялись критерии Манна-Уитни и Вилкоксона. Различия полагали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

У пациентов, страдающих ХГВИ и АХА-ГВИ, была определена частота встречаемости различных моно- и

Атипичные хронические активные герпесвирусные инфекции
Atypical chronic active herpes virus infections



Хронические герпесвирусные инфекции
Chronic herpes virus infections

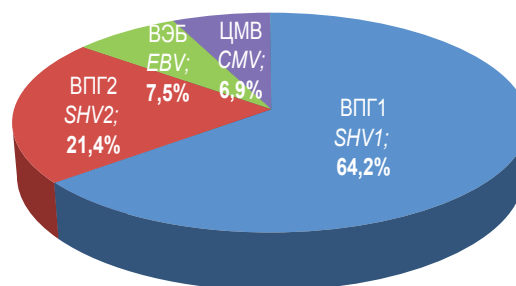
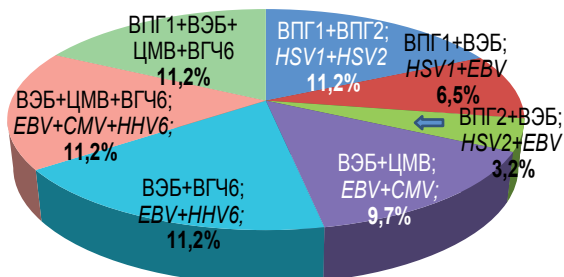


Рисунок 1. Этиологическая структура моно-герпесвирусных инфекций
Figure 1. Etiological structure of mono-herpesvirus infections

Атипичные хронические активные герпесвирусные микст-инфекции
Atypical chronic active mixed herpes virus infections



Хронические герпесвирусные микст-инфекции
Chronic mixed herpes virus infections

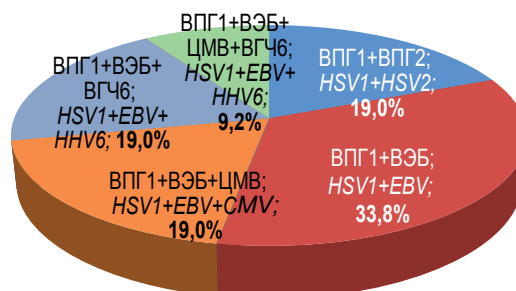


Рисунок 2. Этиологическая структура герпесвирусных микст-инфекций
Figure 2. Etiological structure of herpes virus mixed infections

микст-герпесвирусных инфекций, выявляемых методом PCR-RT. Результаты определения этиологической структуры которых представлены на рисунках 1 и 2.

Анализ полученных данных продемонстрировал, что в группе пациентов с АХА-ГВИ моноинфекциями страдает 26,6% пациентов, 35,4% которых составляют пациенты с ВЭБ-инфекцией, 22,5% — приходится на долю ЦМВ, 19,3% в этиологической структуре моноинфекций составляют ВПГ 1-го типа, 16,5% — ВГЧ6 и 6,5% — с ВПГ 2-го типа соответственно (рис. 1).

В то же время в группе пациентов с ХГВИ этиологическая структура ГВИ была совершенно иной, хотя общая доля моноинфекций в этой группе практически не отличалась от группы с АХА-ГВИ и составляла 23,1%. Доля ВПГ 1-го типа составляла 62,4%, ВПГ 2-го типа — 21,4%, ВЭБ и ЦМВ — 7,5% и 6,9% соответственно, при этом генома ВГЧ6 типа обнаружено не было.

При сравнении этиологической структуры микст-инфекций герпесвирусных инфекций в группе пациентов АХА-ГВИ и группе сравнения ХГВИ типичного течения также были установлены значительные различия.

Так, сочетание ВПГ1+ВПГ2 при ХГВИ регистрировалось в 1,7 раза чаще, а сочетание ВПГ1+ВЭБ — в 5,2 раза чаще, чем при АХА-ГВИ. Таким образом, группа пациентов с ХГВИ имела значительные достоверные отличия от группы пациентов с АХА-ГВИ по частоте встречаемости этих двух сочетаний герпесвирусов. Остальные варианты сочетания двух видов герпесвирусов, включающие в том числе ВПГ2, ЦМВ, ВГЧ6 с различной частотой встречаемости были обнаружены только в группе пациентов с АХА-ГВИ. В отношении одновременной регистрации трёх возбудителей показано, что сочетание ВЭБ+ЦМВ+ВГЧ6 было зарегистрировано только в группе пациентов с АХА-ГВИ (11,2%), а сочетание ВПГ1+ВЭБ+ЦМВ или ВГЧ6 — только

у пациентов в группе сравнения (по 19%). Наконец, сочетание всех четырёх определяемых герпесвирусов встречалось в обеих группах примерно с одинаковой частотой (11,2% и 9,2% соответственно).

Таким образом, в группе пациентов с АХА-ГВИ выявлены характерные особенности этиологической структуры, заключающиеся в более высокой частоте встречаемости ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ6 с доминированием ВЭБ, а при микст герпесвирусных инфекциях — большее разнообразие сочетаний герпесвирусов разных видов.

Изучение интерферонового статуса пациентов с АХА-ГВИ проводилось путём анализа содержания IFN α и γ в сыворотке крови пациентов в сравнении с группами пациентов ХГВИ и условно здоровых людей (табл. 1, рис. 3).

В группе пациентов с АХА-ГВИ показано значительное снижение концентраций в сыворотке крови как IFN α , так и IFN γ . Аналогичная тенденция наблюдалась и в группе пациентов с ХГВИ, однако если по уровню снижения уровня IFN α различия между двумя группами были достоверными, хотя в обоих случаях снижение было очень выраженным — (примерно в 10 и в 5 раз соответственно), то для IFN γ степень снижения была значительно меньшей (в 2 и в 2,6 раза соответственно) и достоверных различий между группами выявлено не было.

Интересно отметить факт, что достоверных корреляций между уровнями интерферонов и наличием анти-интерфероновых антител в сыворотке крови пациентов обеих групп отмечено не было, то есть механизм с участием аутоантител не был обнаружен.

При определении диагностической значимости уровней IFN α и γ в сыворотках крови пациентов из групп исследования и здоровых людей (рис. 4 и 5) наглядно показана обособленность 95% доверительных интервалов уровней IFN у пациентов с АХА-ГВИ в диапазоне

Таблица / Table 1
Интерфероновый статус сыворотки крови пациентов с АХА-ГВИ в сравнении с пациентами с ХГВИ и группой контроля
Status of serum interferon's on patients with ACA-HVI versus patients with CHVI and control group

Интерфероны <i>Interferon's</i>	Медиана [минимум; максимум] <i>Median [minimum; maximum]</i>			P ₁ P ₂ P ₃
	АХА-ГВИ <i>ACA-HVI</i> (n=335)	ХГВИ <i>CHVI</i> (n = 150)	Контроль <i>Control</i> (n=250)	
IFN α , пг/мл <i>IFNα, pg/ml</i>	20,8 [9,0; 32,3]	29,9 [23,9; 42,6]	31,0 [28,2; 46,4]	<0,001* <0,001* 0,002*
IFN γ , пг/мл <i>IFNγ, pg/ml</i>	29,5 [10,3; 46,1]	53,6 [40,3; 122,3]	51,8 [40,7; 82,1]	<0,001* 0,006* 0,885

Примечание: n — число обследованных лиц в каждой группе; p₁ — вероятность различий в группах АХА-ГВИ и контроля; p₂ — вероятность различий в группах ХГВИ и контроля; p₃ — вероятность различий при АХА-ГВИ и ХГВИ; * — достоверность различий по критерию Манна-Уитни при p<0,05.

Note: n — the number of examined persons in each group; p₁ — probability of differences in the groups of ACA-HVI and control; p₂ — probability of differences in the CHVI and control groups; p₃ — probability of differences in ACA-HVI and CHVI; * — reliability of Mann-Whitney differences at p < 0,05.

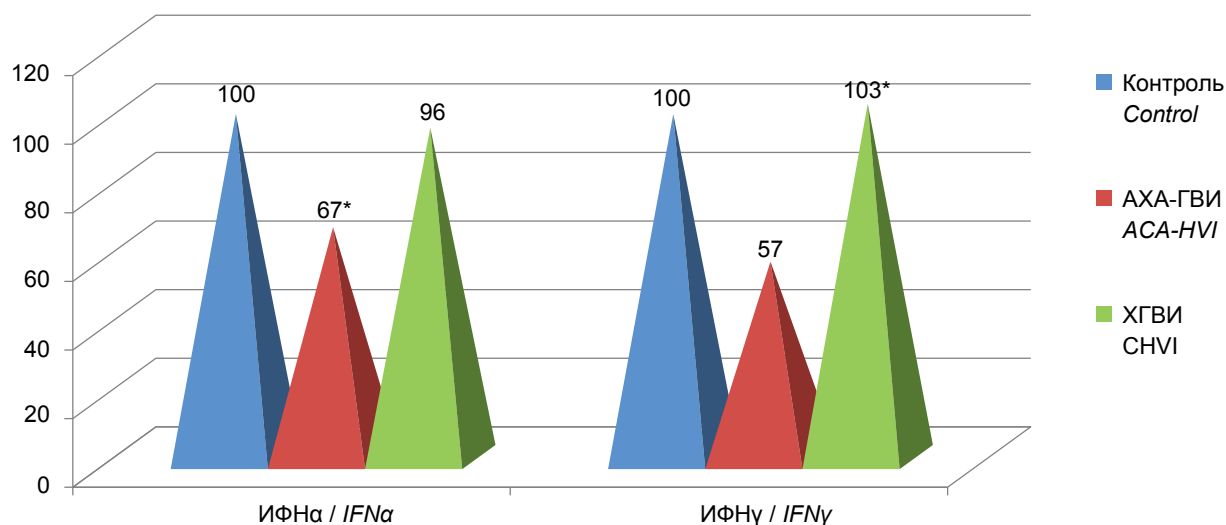


Рисунок 3. Проценты отклонения от контроля интерферонов сыворотки крови в группе с АХА-ГВИ по сравнению с пациентами с ХГВИ

Figure 3. Percent deviation from serum interferon control in the ACA-HVI group compared to patients with CHVI

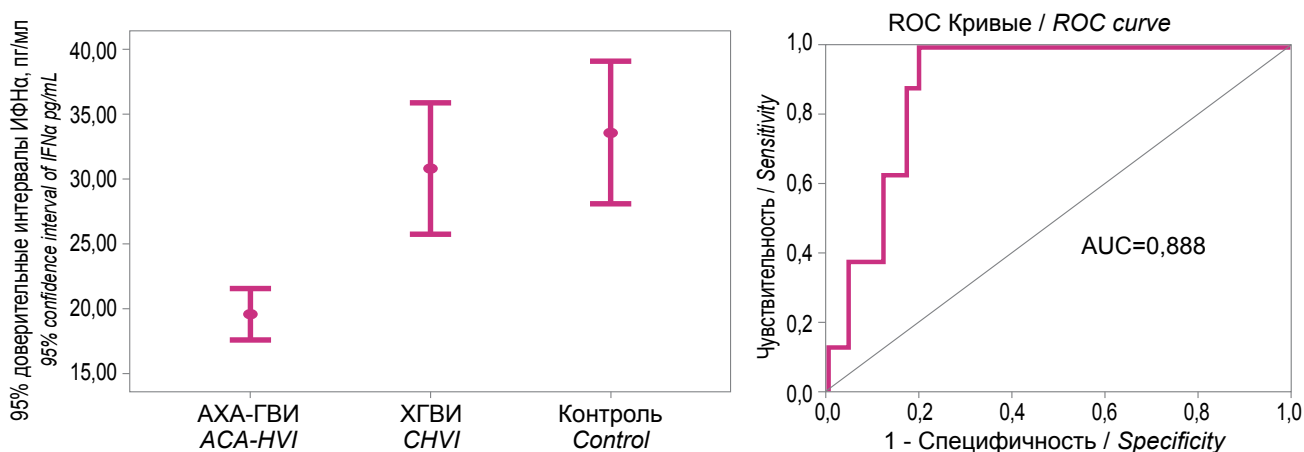


Рисунок 4. 95% доверительные интервалы уровня интерферона α в группах исследования и их диагностическое значение по данным ROC-анализа

Figure 4. 95% confidence intervals of interferon α level in study groups and their diagnostic significance ROC analysis

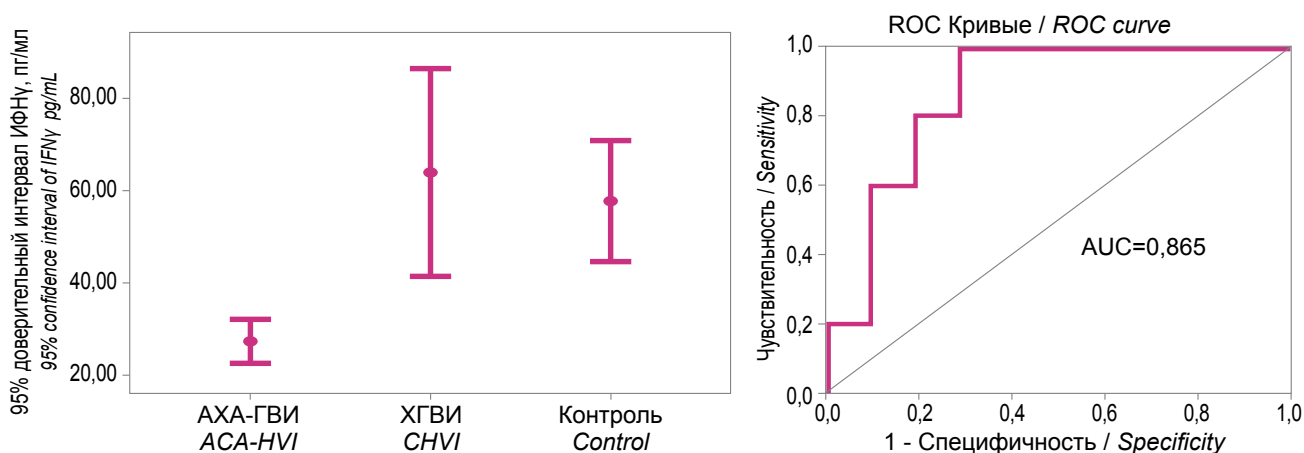
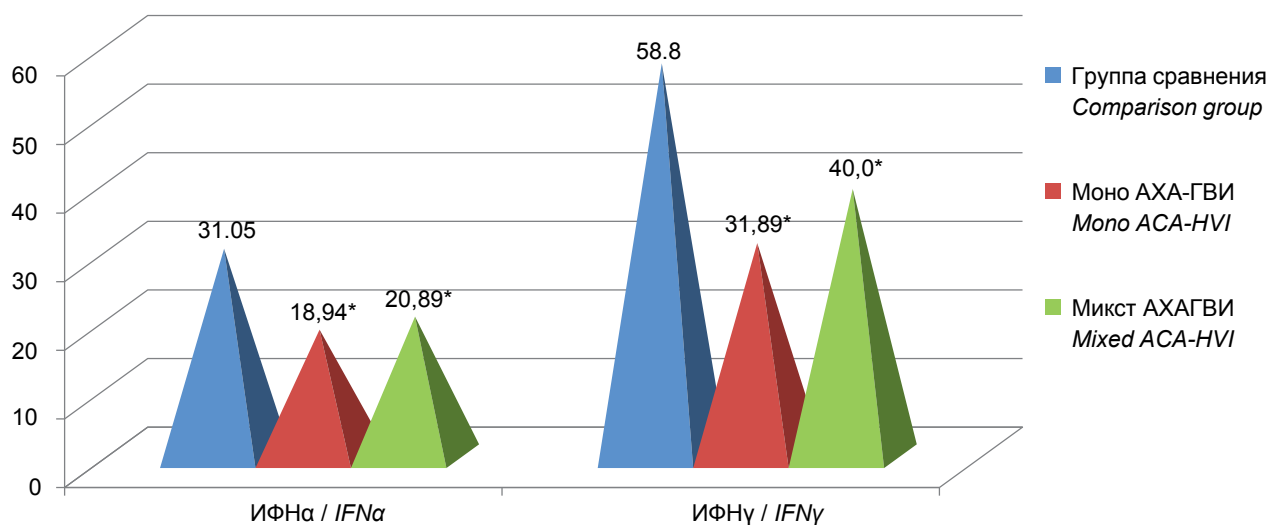


Рисунок 5. 95% доверительные интервалы уровня интерферона γ в группах исследования и их диагностическое значение по данным ROC-анализа

Figure 5. 95% confidence intervals of interferon γ level in study groups and their diagnostic significance ROC analysis



Примечание: * — статистически значимые различия по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$).

Note: * — statistically significant differences compared to the comparison group ($p < 0.05$).

Рисунок 6. Уровни сывороточных интерферонов у пациентов, страдающих моно- и микст-АХА-ГВИ
Figure 6. The levels of serum interferon in patients with mono and mixed-ACA-HVI

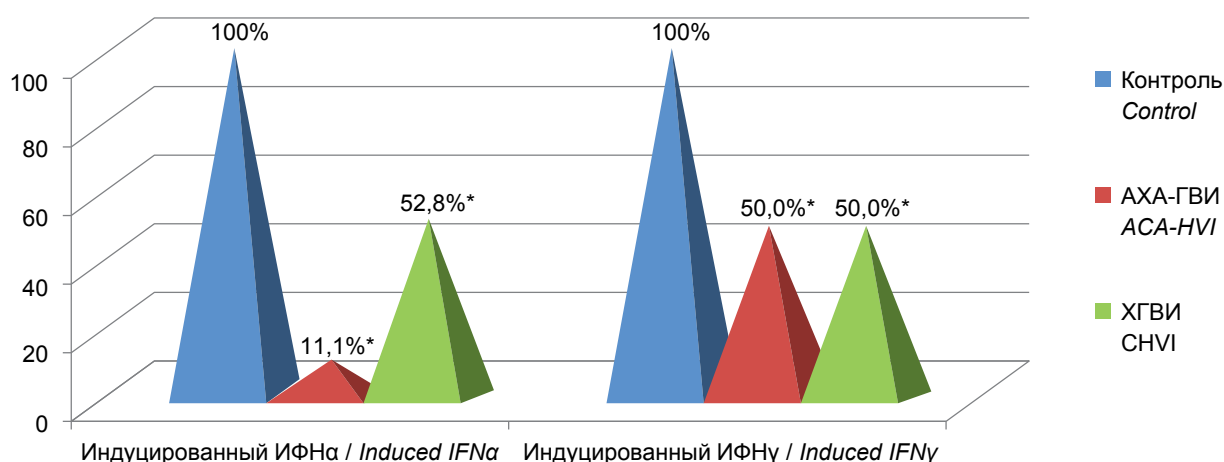
низких значений: для ИФН α — $< 23,5$ пг/мл, для ИФН γ — < 37 пг/мл. Диагностическая значимость этих отклонения для АХА-ГВИ в обоих случаях была очень высокой (AUC — соответственно 0,888 и 0,865).

Принимая во внимание выявленные особенности изменения концентраций интерферонов обоих типов в сыворотке крови пациентов с АХА-ГВИ нами была проведена сравнительная оценка содержания IFN обоих типов в сыворотке у пациентов, страдающих моно и микст — АХА-ГВИ. Установлено достоверное снижение уровня сывороточного интерферона α в 1,7 раза в обеих группах пациентов: моно — 18,94 (13,2; 28,1), микст — 20,89 (18,7; 21,9) пг/мл против 31,05 (29,2; 35,0) пг/мл в группе сравнения ($p < 0,05$). Уровень сывороточного IFN γ у пациентов с моно-ГВИ

составил 31,89 (20,83; 39,44) пг/мл и 40,0 (23,4; 40,0) пг/мл в группе пациентов с микст-ГВИ, что имеет статистически значимые различия с показателями группы сравнения ($p < 0,05$). Статистически значимых отличий по уровню сывороточного IFN γ между группами пациентов с моно- и микст-АХА-ГВИ выявлено не было (рис. 6).

Изучение особенностей индуцированной продукции IFN α и γ выявило снижение продукции индуцированного интерферона α у 100% пациентов с АХА-ГВИ, в то время как снижение индуцированной продукции интерферона γ было зафиксировано только у 48% пациентов этой группы.

Полученные результаты демонстрируют, что у пациентов с АХА-ГВИ и ХГВИ уровень индуцированной продукции IFN α и IFN γ достоверно отличается от показателей как



Примечание: * — статистически значимые различия по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$).

Note: * — statistically significant differences with respect to the comparison group ($p < 0.05$).

Рисунок 7. Проценты отклонения от контроля уровней индуцированной продукции интерферонов α и γ в группе пациентов с АХА-ГВИ по сравнению с группой сравнения и группой контроля
Figure 7. Percentage deviations from control of levels of induced interferon's α and γ production in the group of patients with ACA-HVI compared to comparison group and control group

в группе контроля. При этом между двумя группами также выявлены выраженные статистически значимые различия. Показано, что уровень индуцированной продукции IFN α у пациентов с АХА-ГВИ был в 9 раз ниже, чем в группе контроля, и в 4,75 раза ниже, чем в группе пациентов с ХГВИ. А уровень индуцированной продукции IFN γ был в 2 раза ниже показателей группы контроля и ХГВИ (рис. 7).

Обсуждение

Таким образом, у пациентов с АХА-ГВИ выявлены различные дефекты функционирования системы интерферонов — интерферопатии, такие как достоверное снижение индуцированной продукции интерферонов обоих типов, выраженное снижение сывороточного IFN α по отношению как к аналогичным показателям пациентов с ХГВИ, так и к группе условно здоровых лиц, что обуславливает неполноценность ответа иммунной системы на вирусный инфекционный процесс и снижение эффективности противовирусной иммунной защиты. Можно предположить, что выявленные нарушения в системе интерферонов могут быть обусловлены наследственными изменениями в генах интерферона, а также носить приобретенный характер. Убедительно доказано, что герпес-вирусы способны оказывать негативное, супрессорное влияние на систему интерферона, используя при этом различные стратегии подавления и антигенной мимикрии, что является одной из основ иммунопатогенеза атипичного хронического активного течения этой инфекции.

Так, наиболее выраженные проявления интерферопатии, заключающееся в значительном снижении сывороточных IFN α и IFN γ и дефектах индуцированной продукции IFN обоих типов, наблюдаются статистически достоверно чаще в группе пациентов с атипичным течением болезни, чем в группе пациентов с типичным течением ХГВИ. Важно отметить, что в межрецидивном периоде в группе пациентов с ХГВИ происходит восстановление функционирования системы IFN и уровни IFN α и IFN γ достигают показателей условно здоровых лиц. В то же время у пациентов с АХА-ГВИ наблюдаются наиболее выраженные нарушения в системе IFN: уровень IFN α и IFN γ изначально более низок, чем у пациентов с типичным течением герпесвирусной инфекции, не достигая показателей условно здоровых лиц вне периода обострения, что связано с

более серьёзным поражением системы IFN и обуславливает атипичность течения этой инфекции и активную вирусную репликацию у пациентов этой группы.

Выводы

Определена частота встречаемости различных моно- и микст-герпесвирусных инфекций у пациентов с АХА-ГВИ (моно — 26,6%, микст — 73,4%) и ХГВИ (моно — 23,1%, микст — 76,9%). Установлено доминирование ВЭБ в различных комбинациях микст-герпесвирусных инфекций у пациентов обеих групп.

У всех пациентов, страдающих хроническими герпес-вирусными инфекциями типичного и атипичного течения, выявлены различные дефекты функционирования системы интерферонов (интерферопатии) различной степени выраженности: дефекты индуцированной продукции интерферонов обоих типов, выраженное снижение сывороточного IFN α .

Показано достоверно значимое выраженное снижение концентраций в сыворотке крови пациентов с АХА-ГВИ и ХГВИ как IFN α (в 100 % случаях в обеих группах), так и IFN γ (в 67% и 57%). В то же время выявлены значительные достоверные различия между группами АХА-ГВИ и ХГВИ по уровню снижения уровня IFN α , которое соответствовало снижению концентрации в 10 и в 5 раз соответственно. Для IFN γ степень снижения была значительно меньше — в 2 и в 2,6 раза соответственно. Достоверных различий между группами не выявлено не было.

Установлено, что у 89,1% пациентов с АХА-ГВИ имеется статистически значимое выраженное снижение индуцированной продукции IFN α в 9 раз по отношению к группе контроля и в 4,75 раза по сравнению с группой пациентов с ХГВИ. В то время как снижение индуцированной продукции IFN γ наблюдается у 50% пациентов как в группе пациентов с АХА-ГВИ, так и ХГВИ по сравнению с группой условно здоровых лиц, что обуславливает неполноценность ответа иммунной системы на вирусный инфекционный процесс и снижение эффективности противовирусной иммунной защиты.

Показано, что у пациентов с АХА-ГВИ и ХГВИ аутоантитела Ig G к IFN α в сыворотке крови не обнаружены, что исключает аутоиммунный генез дефицита сывороточного IFN α .

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дюдюн А.Д., Полион Н.Н., Нагорный А.Е. Герпесвирусная инфекция. Клинико-иммунологические особенности. Клиническая лекция. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2015;(3-4):119–125.
Dyudyun A.D., Polyon N.M., Nagorny O.Ye. Herpesviral infection. The clinical and immunological features. A clinical lecture. *Dermatovenerologiya. Kosmetologiya. Seksopatologiya*. 2015;(3-4):119–125. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 26697236
2. Горейко Т.В., Калинина Н.М., Дрыгина Л.В. Современные представления об иммунопатогенезе инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр. *Инфекция и иммунитет*. 2014;1(2):121–130.
Goreiko T.V., Kalinina N.M., Drygina L.V. The modern conceptions about immunopathogenesis of infection caused by the Epstein–Barr virus. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2014;1(2):121–130.
<https://doi.org/10.15789/2220-7619-2011-2-121-130>
3. Новикова И.А., Романива О.А. Особенности продукции цитокинов при рецидивирующей герпетической инфекции. *Медицинская иммунология*. 2013;15(6):571–576.
Novikova I.A., Romaniva O.A. Features of cytokine production in patients with recurrent herpetic infection. *Medical Immunology (Russia)*. 2013;15(6):571–576. (In Russ.)
<https://doi.org/10.15789/1563-0625-2013-6-571-576>
4. Blaszczak K, Nowicka H, Kostyrko K, Antonczyk A, Wesoly J, Bluyssen HA. The unique role of STAT2 in constitutive and IFN-induced transcription and antiviral responses. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2016;29:71–81.
<https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2016.02.010>

5. Samarajiwa SA, Forster S, Auchettl K, Hertzog PJ. INTERFEROME: the database of interferon regulated genes. *Nucleic Acids Res.* 2009;37(Database issue):D852-7. <https://doi.org/10.1093/nar/gkn732>
6. Chen K, Liu J, Cao X. Regulation of type I interferon signaling in immunity and inflammation: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2017;83:1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.03.008>
7. Fallet B, Narr K, Ertuna YI, Remy M, Sommerstein R, et al. Interferon-driven deletion of antiviral B cells at the onset of chronic infection. *Sci Immunol.* 2016;1(4):eaah6817. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aah6817>
8. Li W, Lv S, Liu G, Lu N, Jiang Y, et al. Epstein-Barr virus DNA seropositivity links distinct tumoral heterogeneity and immune landscape in nasopharyngeal carcinoma. *Front Immunol.* 2023;14:1124066. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1124066>
9. Crow MK, Ronnblom L. Type I interferons in host defence and inflammatory diseases. *Lupus Sci Med.* 2019;6(1):e000336. <https://doi.org/10.1136/lupus-2019-000336>
10. Xia C, Anderson P, Hahn B. Viral dedication to vigorous destruction of interferon receptors. *Virology.* 2018;522:19-26. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2018.06.017>

Информация об авторах

Евгения Олеговна Халтурина, к.м.н., доцент, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. ак. А.А. Воробьева, Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия; jane_k@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8948-8983>

Ирина Вадимовна Нестерова, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии ФНМО Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия; nesterova1@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5339-4504>

Валентина Васильевна Малиновская, д.б.н., профессор, руководитель лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона, Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи, Москва, Hjccbz; info@viferon.su

Морис Садикович Мяндиев, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-4455-1050>

Вклад авторов

И.В. Нестерова — разработка дизайна исследования;
И.В. Нестерова, Е.О. Халтурина, В.В. Малиновская, М.С. Мяндиев — получение и анализ данных;
Е.О. Халтурина, И.В. Нестерова — написание текста рукописи

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Evgeniya O. Khalturina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professo Associated Professor of Microbiology, Virology and Immunology Department named after A.A.Vorobiev, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; jane_k@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8948-8983>

Irina V. Nesterova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Adaptology The Peoples' Friendship University of Patrice Lumumba. Moscow, Russia; nesterova1@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5339-4504>

Valentina V. Malinovskaya, Cand. Sci. (Bio.), Professor, Head of the Laboratory of Ontogenesis and Correction of the Interferon System, National Research Centre for Epidemiology and Microbiology N.F. Gamaleya, Moscow, Russia; info@viferon.su

Maurice S. Myandiev, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Propaedeutics of Dental Diseases, The Peoples' Friendship University of Patrice Lumumba. Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4455-1050>

Authors' contribution

I.V. Nesterova — research design development;
I.V. Nesterova, E.O. Khalturina, V.V. Malinovskaya, M.S. Myandiev — obtaining and analysis of the data;
E.O. Khalturina, I.V. Nesterova — writing the text of the manuscript.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 14.09.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 24.09.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 25.10.2023