

## ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ К ТАРГЕНТНОЙ ИНТЕРФЕРОНО- И ИММУНОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ АТИПИЧНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ АКТИВНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМОЙ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА-БАРР

© 2019 г. И. В. Нестерова<sup>1,5\*</sup>, Е. О. Халтурина<sup>2,5</sup>, О. Г. Степанов<sup>3</sup>, В. В. Малиновская<sup>4</sup>

\*E-mail: inesterova1@yandex.ru

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый московский медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора РФ, Москва, Россия;

<sup>4</sup>Федеральный научный центр эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи, Москва, Россия;

<sup>5</sup>Академия МЕДСИ, Москва, Россия

Поступила: 19.02.2019. Принята: 05.03.2019

Проблема эффективной терапии атипичной хронической активной ВЭБ инфекции (АХА-ВЭБИ), ассоциированной с синдромом хронической усталости, является чрезвычайно актуальной в настоящее время. Проведенное исследование позволило выявить особенности дефектного функционирования системы противовирусной иммунной защиты, а также нарушения в системе интерферонов у пациентов, страдающих АХА-ВЭБИ. Определены основные клинические синдромы, ассоциированные с АХА-ВЭБИ, уточнены иммунопатогенетические особенности, на фоне которых возникло и прогрессирует заболевание, разработаны алгоритмы комплексной диагностики, в том числе иммунодиагностики и терапии. Разработана и апробирована концепция дифференцированной, комплексной, иммунопатогенетической терапии.

**Ключевые слова:** герпесвирусная инфекция, противовирусная защита, интерферон, иммунотерапия

DOI: 10.31857/S102872210006923-0

Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов Минздрава РФ, Нестерова Ирина Вадимовна. Тел. : 8 916 187-73-41.

E-mail: inesterova1@yandex.ru

Авторы:

**Нестерова И. В.**, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Академии МЕДСИ, Москва, Россия; профессор кафедры аллергологии и иммунологии, ФГАБОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки России, Москва, Россия;

**Халтурина Е. О.**, к. м. н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГАОУ ВО Первый московский медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии Академии МЕДСИ, Москва, Россия;

**Степанов О. Г.**, старший научный сотрудник Лаборатории иммунологии и биотехнологии ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора РФ, Москва, Россия

**Малиновская В. В.**, заведующая лабораторией Онтогенеза интерферонов, Федеральный научный центр эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи, Москва, Россия.

## ВВЕДЕНИЕ

Атипичная хроническая активная вирусная инфекция, вызываемая вирусом Эпштейн-Барр (АХА-ВЭБИ) и часто сопровождаемая развитием синдрома хронической усталости (СХУ) является мультифакториальным состоянием, приводящим к развитию выраженной ко-морбидности. В настоящее время инфекции, вызываемые персистирующими вирусами, и в частности вирусами, относящимися семейству герпес-вирусов, представляют одну из наиболее сложных и актуальных проблем современной медицины, что связано с их широким распространением, атипичным течением и особенностями иммунопатогенеза. В основе развития хронических, атипичных форм ВЭБ инфекции лежит нарушение функционирования системы противовирусной иммунной защиты, которое может

носить как врожденный, так и приобретенный характер и часто связано с поражением как клеточного, так и гуморального звеньев иммунной системы в различных сочетаниях и дефектами системы интерферонов. Сложности диагностики, связанные с наличием активных атипичных форм этой инфекции, малая осведомленность врачей всех специальностей о наличии подобных атипичных форм хронической активной ВЭБ инфекции, а также отсутствие обоснованных, дифференцированных иммунопатогенетических подходов к их терапии и профилактике, приводят к несвоевременной постановке диагноза и зачастую к развитию тяжелых форм этой инфекции, сопровождающихся ко-инфекциями бактериально-вирусной этиологии, аутоиммунной патологией, развитием лимфопролиферативных заболеваний, ведущих к значительному снижению качества жизни пациентов, а зачастую и к инвалидизации.

**Целью исследования** явилось создание программ дифференцированной интерфероно- и иммунотерапии АХА-ВЭБИ, разработанных с учетом особенностей вариантов нарушений механизмов иммунной противовирусной защиты.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 88 пациентов, обоюбого пола, в возрасте от 23 до 60 лет, страдающих хроническими моно- и микст-герпесвирусными инфекциями. Исследование одобрено комиссией по вопросам этики, у всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) и на обработку персональных данных. В комплекс исследований помимо традиционных методов (сбор анамнеза, методы физикального обследования, ОАК и пр.) для детекции герпес-вирусных инфекций использовались методы серодиагностики (IgM VCA EBV, IgG VCA EBV, IgM CMV, IgG CMV IgM HSV1/2, IgG HSV1/2) и метод ПЦР real time для обнаружения генома вирусов в биоматериалах (кровь, слюна, моча, соскоб с миндалин и задней стенки глотки). Для оценки функционирования основных механизмов противовирусного иммунитета и системы интерферонов использовались методы проточной цитофлуориметрии и ИФА. Статистический анализ произведен при помощи программного пакета Microsoft Excel 2010.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных данных продемонстрировал, что среди всех моно-герпес-вирусных инфекций, моно-ВЭБ-инфекцией страдает 55.5%. Отмечено доминирование ВЭБ в 48.1% случаев у пациентов с микст-герпес-вирусными инфекциями, которые были выявлены в 63.7% от всего числа наблюдений. У всех исследуемых пациентов имели место клинические критерии, характерные для АХА ВЭБИ, более выраженные при микст-герпетической инфекции, к которым относятся: длительное ощущение выраженной слабости, хроническая усталость, потливость, непостоянные боли в горле, в мышцах и суставах, головные боли, субфебрильная температура, лимфоаденопатия, нарушение сна, снижение памяти, внимания, интеллекта, реже – психогенная депрессия. Кроме того, у всех пациентов отмечались возвратные респираторные инфекции в виде повторных эпизодов ОРВИ, хронические рецидивирующие герпес-вирусные инфекции (ВПГ1, ВПГ2), хронические ЦМВ и ВЧГ6 инфекции в стадии репликации вируса, хронические бактериальные и грибковые инфекции. Анализ имеющихся сопутствующих заболеваний позволил выделить 5 основных синдромов, ассоциированных с АХА-ВЭБИ: синдром хронической усталости (СХУ), инфекционный, аллергический, аутоиммунный и дисбиотический синдромы.

Среди группы пациентов, страдающих моно-герпесвирусными инфекциями лидирующее положение занимает аллергический синдром (55%), в то время как в структуре заболеваемости пациентов с микст-герпесвирусными инфекциями преобладают синдром хронической усталости (85%) и инфекционный синдром (68%).

В зависимости от вида нарушений в иммунной системе и в системе интерферонов были разработаны 2 различные программы интерфероно- и иммунотерапии для 2 групп пациентов с АХА-ВЭБИ.

У пациентов первой группы (71 пациент) были выявлены дефицит  $CD3^+CD8^+$  Т лимфоцитов и дефекты активации  $CD3^+CD8^+$ : дефицит или неадекватный ответ на вирусную инфекцию  $CD3^+CD8^+CD25^+$  и/или  $CD3^+CD8^+HLA-DR$ , нейтропения, нарушение индуцированной продукции ИФН альфа и ИФН гамма в 100% случаев. Разработанная для первой группы пациентов программа дифференцированной терапии включала: использование синтетических противовирусных препаратов прерывистыми 10-ти

дневными курсами 1 раз в месяц (Фамциклоvir или Валциклоvir), для коррекции нейтропении – иммуномодулирующую терапию глюкозаминилмурамилдипептидом (GMDP) – Ликопид 3 мг/сутки, прерывистыми 10-ти дневными курсами 1 раз в месяц, ежемесячно; для восстановления системы ИФН проводилась локальная (обработка слизистых носоглотки, миндалин гелем Виферон) и системная пролонгированная терапия рекомбинантным  $INF\alpha 2$  в комбинации с антиоксидантами в градуированном режиме с постепенным снижением дозы, длительностью 3 месяца.

У пациентов второй группы (17 пациентов) были выявлены: преобладающий дефицит количества естественных «киллерных» клеток  $CD3^-CD16^+CD56^+$  и/или  $CD3^-CD16^+CD56^-$  и их функциональной активности (дефицит ИФН гамма), дефицит ЕКТ- $CD3^+CD56^+$ , дефицит Тц- $CD3^+CD8^+$  лимфоцитов, дефицит IgG, дефицит индуцированной продукции ИФН альфа в 100% случаев. Разработанная программа интерфероно- и иммунотерапии для этой группы пациентов включала: 0.005% раствор Имунофана – гексапептид – аналог гормона тимуса, таргетное действие которого направлено на коррекцию ЕКТ и Тц – 10-дневные курсы х 1 раз в месяц в течение 3 месяцев; для коррекции ЕКК и подавления репликации герпесвирусов – гроприносин- изопринозин из расчета 50 мг/кг/мг/сутки – 10-дневные курсы х 1 раз в месяц, в чередовании с Имунофаном; для восстановления системы ИФН проводилась локальная (обработка слизистых носоглотки, миндалин гелем Виферон) и системная пролонгированная терапия рекомбинантным  $INF\alpha 2$  в комбинации с антиоксидантами в градуированном режиме с постепенным снижением дозы, длительностью 3 месяца.

На фоне проведения дифференцированной таргетной интерфероно- и иммунотерапии в обе-

их исследуемых группах в 100% случаев были получены позитивные клинические эффекты: достигнута полная регрессия СХУ, восстановилась работоспособность, нормализовался сон, регрессировали боли в горле, восстановилась память, процессы запоминания, значительно улучшилось настроение и качество жизни пациентов. Результатом проведенной дифференцированной таргетной интерфероно- и иммунотерапии, базирующейся на выявленных особенностях иммунопатогенеза АХА-ВЭБИ, явилось восстановление нормального функционирования нарушенных до лечения основных механизмов иммунной противовирусной защиты и системы интерферонов. Через 3 месяца после окончания интерфероно- и иммунотерапии проведен контроль репликативной активности ВЭБ (ПЦР real time) в крови, в соскобе с миндалин и в слюне – ВЭБ не был выявлен.

Таким образом, использование разработанных нами дифференцированных программ интерфероно- и иммунотерапии позволило восстановить контроль иммунной системы над ВЭБ инфекцией, достичь прекращения репликативной активности ВЭБ, результатом чего явился регресс клинических проявлений болезни, улучшение качества жизни пациентов и значительное снижение степени риска развития возможных аутоиммунных и онкологических заболеваний.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Nesterova I.V., Nguen T.D.L., Khalturina E.O., Malinovskaya V.V.* Phenotypical Transformations of  $IFN\alpha/\beta R1^+IFN\gamma R^+TLR4^+$  Subpopulation of Neutrophilic Granulocytes in Chronic Herpes-viral Infections and their Experimental Modulation by Recombinant  $IFN\alpha 2b$  Asthma, COPD, Immunophysiology & Immunorehabilitology: Innovative Technologies Volume 10–2018 P. 277–285.
2. *Levin L., Munger K., O'Reilly E., Falk K., Ascherio A.* // Primary infection with Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2010. 67: 824–830.

**DIFFERENTIATED APPROACHES TO TARGETED INTERFERON  
AND IMMUNOTHERAPY OF ATYPICAL CHRONIC ACTIVE INFECTION  
CAUSED BY EPSTEIN-BARR VIRUS**

© 2019 I. V. Nesterova<sup>1,5\*</sup>, E. O. Khalturina<sup>2,5</sup>, O. G. Stepanov<sup>3</sup>,  
V. V. Malinovskaya<sup>4</sup>

\*E-mail: inesterova1@yandex.ru

<sup>1</sup>The Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>3</sup>The state Institution of science "Central research Institute for Epidemiology"  
of Rospotrebnadzor RF, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Federal scientific center of epidemiology and Microbiology. N. F. Gamalei, Moscow, Russia

<sup>5</sup>The MEDSI Academy, Moscow, Russia

**Received:** 19.02.2019. **Accepted:** 05.03.2019

The problem of effective therapy of atypical chronic active EBV infection associated with chronic fatigue syndrome (AHA-VEBI) is extremely relevant at the present time. The study revealed the features of the defective functioning of the system of antiviral immune protection, as well as violations in the interferon system in patients suffering from AHA-WEBI. The main clinical syndromes associated with AHA-WEBI were determined, immunopathogenetic features were clarified, the disease arose and progressed against the background, algorithms of complex diagnostics, including immunodiagnosis, and therapy were developed. The concept of differentiated, complex, etio- and immunopathogenetic therapy was developed and tested.

*Key words:* herpes virus infection, antiviral defense, interferon, immunotherapy

**Authors:**

**Nesterova I. V.**, ✉ Doctor of Medical Sciences (MD), Professor, Professor of the Department of Allergology and Immunology, Federal Budget Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education «Peoples' Friendship University of Russia» of Ministry of Education and Science of Russia, Moscow, Russia; Head of the Department of clinical immunology and allergology of MEDSI Academy, Moscow, Russia. **E-mail:** inesterova1@yandex.ru;

**Khalturina E. O.**, Ph.D. (Medical Science), Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow (Sechenov University), Moscow, Russia; the doctor allergologist – immunologist, the leading specialist in Clinical and diagnostic center "MEDSI on Belorusskaya», Moscow, Russia;

**Stepanov O. G.**, Researcher, Central Research Laboratory of immunology and biotechnology of the Central research INSTITUTE of Epidemiology «Rospotrebnadzor», Moscow, Russia;

**Malinovskaya V. V.**, head of the laboratory of ontogenesis of interferons Federal scientific center of epidemiology and Microbiology N. F. Gamalei, Moscow, Russia.